

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ОТВЕТ ПРИ СТАТИНОТЕРАПИИ

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

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, e-mail: IrinaGribovskaya@mail.ru

В проведенной работе оценено влияние полиморфизма генов про- (IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов на выраженность лекарственного ответа при гиполипидемической терапии розувастатином. У половины больных ишемической болезнью сердца (ИБС), включенных в исследование, при гиполипидемической терапии розувастатином 10 мг/сут. согласно рекомендациям был достигнут уровень целевого холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – 1,8 ммоль/л (ВНОК, 2017). После верификации у больных острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) проявлением дестабилизации течения атеросклероза стало снижение количества больных с достигнутым целевым уровнем ХС ЛНП, что объясняется вкладом островоспалительных реакций при респираторных инфекциях в деструкцию бляшки. Согласно иммуновоспалительной концепции атеросклероза бляшка представляет собой очаг хронического воспаления, который активируется при присоединении активного воспаления, каким послужила респираторная инфекция. Таким образом, при респираторных заболеваниях больные ИБС становятся группой риска по недостижению целевого уровня ХС ЛНП при статинотерапии. В дальнейшем изучение ассоциации генов интерлейкинов в сыворотке крови, ответственных за их синтез, выявило корреляции определенных генотипов с параметрами липидного профиля. Анализ связи генотипов интерлейкинов с дозовым режимом розувастатина помог сформулировать алгоритм терапии нарушений липидного обмена у больных ИБС с учетом вклада полиморфизма генов про- и противовоспалительных цитокинов при остром инфекционном заболевании.

Ключевые слова: ИБС, генотип, статины, дозовый режим, целевой уровень.

EVALUATION OF THE INFLUENCE OF ACUTE INFLAMMATION ON THE RESPONSE OF STATINOTHERAPY

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

¹FSBEE HE KSMU of the Ministry of Public Health of Russia, Kursk, e-mail: IrinaGribovskaya@mail.ru

In this work, we assessed the effect of polymorphism of genes pro (IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) on the severity of the drug response during lipolipidemic therapy with rosuvastatin. In half of patients with coronary heart disease (CHD) included in the study with lipid-lowering therapy with rosuvastatin 10 mg / day. according to the recommendations, the target level of low density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) was reached - 1.8 mmol / l (ESC, 2017). After verification in patients with acute respiratory viral infection (ARVI), a manifestation of the destabilization of the course of atherosclerosis was a decrease in the number of patients with the achieved target level of LDL cholesterol, which is explained by the contribution of acute inflammatory reactions in respiratory infections to plaque destruction. According to the immunoinflammatory concept of atherosclerosis, a plaque is a hotbed of chronic inflammation, which is activated by the addition of active inflammation, which was a respiratory infection. Thus, with respiratory diseases, patients with coronary heart disease become a risk group for not achieving the target level of low density lipoprotein cholesterol (LDL) with statin therapy. Further study of the association of serum interleukin genes responsible for their synthesis revealed correlations of certain genotypes with lipid profile parameters. An analysis of the relationship between interleukin genotypes and the dose regimen of rosuvastatin helped to formulate an algorithm for the treatment of lipid metabolism disorders in patients with CHD taking into account the contribution of the polymorphism of genes the pro and anti-inflammatory cytokine in acute infectious disease.

Keywords: CHD, genotype, statins, dose regime, target level.

Проблема профилактики и лечения ИБС в России продолжает оставаться одной из главных, наряду с онкологическими заболеваниями и острыми нарушениями мозгового кровообращения. По данным Росстата, в 2018 году зарегистрировано 841 915 случаев летальных исходов от заболеваний системы кровообращения, среди которых более 53,3%

приходится на ИБС [1]. Сложности на пути решения снижения инвалидизации и смертности больных ИБС за счет острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти связаны с атеротромбозом при неэффективности гиполипидемической терапии. Известные сегодня классы гиполипидемических препаратов, их комбинации, используемые в практике и отраженные в клинических рекомендациях, все же не являются абсолютно эффективными [2].

Доказано отсутствие лекарственного ответа на фармакологическую коррекцию гиперлипидемии (ГЛП) у каждого пятого пациента [2], что объясняется мультифакториальностью ИБС. Связь ишемической болезни с генетическими факторами и факторами окружающей среды сомнений не вызывает [3; 4]. В ряде отечественных и зарубежных эпидемиологических исследований отмечены факты дестабилизации липидного профиля и течения ИБС у больных в различные сезоны года при подъеме вирусной заболеваемости [5; 6]. Так, в осенне-весенний периоды увеличивается количество амбулаторных обращений к кардиологу и госпитализаций больных ИБС в кардиологические отделения после перенесенной ОРВИ, а также – в инфекционные стационары при тяжелом течении инфекционного процесса [3-5].

Таким образом, фармакологическая коррекция нарушений липидного обмена у больных ИБС в сочетании с ОРВИ меняется по сравнению с существующими стандартами по причине отсутствия или снижения лекарственного ответа. Неэффективность гиполипидемической терапии связана с резкими изменениями липидного обмена в связи с прогрессированием атеросклероза. Согласно иммунно-воспалительной теории атерогенеза, выдвинутой еще в середине XIX века, воспаление играет роль не только в процессах формирования атеросклеротической бляшки, но и в нарушении ее стабильности с последующим атеротромбозом. Наличие воспалительных процессов в бляшке подтверждено биохимическими признаками воспаления с определением цитокинов, острофазовых белков, молекул адгезии, нейтрофилов [5].

Активация в бляшке хронического воспаления происходит с участием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1 β , IL-6) при присоединении острого инфекционного процесса. Обнаруживаемые в бляшке вирусы гриппа, герпеса, хламидии являются индукторами активизации воспалительных процессов при ОРВИ [3; 4].

При остroteкущем воспалении развивается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, что отражается на процессах течения атеросклероза и состоянии липидного профиля [6]. Таким образом, маркеры воспаления имеют не только прогностическое диагностическое значение, но и являются мишенью для изучения при развитии лекарственного ответа на статинотерапию.

Цель исследования: изучить особенности фармакологического ответа больных ИБС в сочетании с ОРВИ на статинотерапию с учетом полиморфизма генов интерлейкинов.

Материал и методы исследования

Было исследовано 200 больных ИБС, среди которых 120 перенесли ОРВИ.

Критериями включения служили: мужской и женский пол (в постменопаузе), возраст от 41 до 60 лет, ИБС, стабильная стенокардия напряжения I-II функционального класса (ФК), ОРВИ, изолированная или сочетанная гиперхолестеринемия (ГХС) (пациенты с уровнем ХС > 5,5 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л) [7], отсутствие противопоказаний к назначению статинов, проведение фармакотерапии статинами IV поколения в стартовой дозе 10 мг/сут. до включения в исследование, информированное согласие пациента.

Критериями исключения стали: индивидуальная непереносимость розувастатина; побочные эффекты от проводимой терапии (повышение уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза); отказ пациента от проводимого лечения; а также наличие коморбидной патологии, влияющей на параметры липидного обмена.

При верификации ГХС основывались на критериях включения, наличии повышенного уровня липидных фракций. Пациенты с вторичными нарушениями липидного обмена в исследование не включались.

Диагноз ИБС и ФК стабильной стенокардии подтвержден клинической картиной и результатами инструментального исследования на амбулаторном этапе наблюдения.

Исследование проведено простым проспективным методом.

На I визите проводился скрининг и включение в исследование больных, страдающих ИБС, удовлетворяющих критериям включения. Фармакотерапия гиперлипидемии (ГЛП) осуществлялась розувастатином 10 мг/сут. согласно рекомендациям [7].

При каждом визите определяли уровень ХС ЛНП сыворотки крови энзиматическим калориметрическим методом на анализаторе фирмы «Виталаб Флексор Е» наборами «Analyticon».

Верификация инфекционного заболевания осуществлялась по клинической картине, вирусологическим методом путем проведения полимеразно-цепной реакции (ПЦР) мазков из носоглотки.

Фармакотерапия инфекционного заболевания проводилась согласно рекомендациям [8] противовирусными (умифеновир – 0,2 г 4 раза в сут.), а при бактериальных осложнениях – антибиотиками (макролиды – азитромицин – 0,5 г 1 раз в сут. или цефалоспорины III поколения – цефтриаксон – 1,0 г 2 раза в сут. в/м). В качестве симптоматического лечения использовались жаропонижающие (анилиды – парацетамол 0,5 г.). Так, цефтриаксон назначался в 40% случаев, азитромицин - в 23% случаев, умифеновир – в 100% случаев.

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из замороженной (-20 °С) венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов -511С>Т гена *IL-1β*, -174G>С гена *IL-6*, -589С>Т гена *IL-4*, -1082G>А гена *IL-10* проводилось методом ПЦР на амплификаторе CFX96 Bio-Rad Laboratories (США) по методике, разработанной на кафедре биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России [3].

Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel Office 2007, Statistica 10. Характер распределения количественных признаков и нормальность оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым показателем считали значение уровня $p < 0,05$. Для выявления силы и направления связи между исследуемыми признаками пользовались корреляционным анализом с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону (r).

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ИБС при включении в исследование гиполипидемический эффект розувастатина (10 мг/сут.) реализовался у 55,7% больных, среди которых 30,1% пациентов – с изолированной и 25,6% – с сочетанной ГХС.

Через 4 недели (II визит) при госпитализации 120 больных в Областную клиническую инфекционную больницу по поводу ОРВИ было отмечено снижение возможности достижения целевого уровня ХС ЛНП (1,8 ммоль/л) [1] при прежней фармакотерапии розувастатином 10 мг/сут.

На этом визите целевого уровня ХС ЛНП смогли достичь 37,5% пациентов (23,2% – с изолированной и 14,3% – с сочетанной ГХС).

Данные о дестабилизации течения атеросклероза способствовали изменению проводимой терапии ГЛП с титрацией дозы розувастатина. При этом клинических признаков дестабилизации ИБС зарегистрировано не было, что подтверждено регистрацией ЭКГ в динамике.

После II визита больным осуществлялась фармакологическая коррекция ГЛП как розувастатином 10 мг/сут., так и розувастатином 20 мг/сут. для увеличения числа больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП (рис. 1).

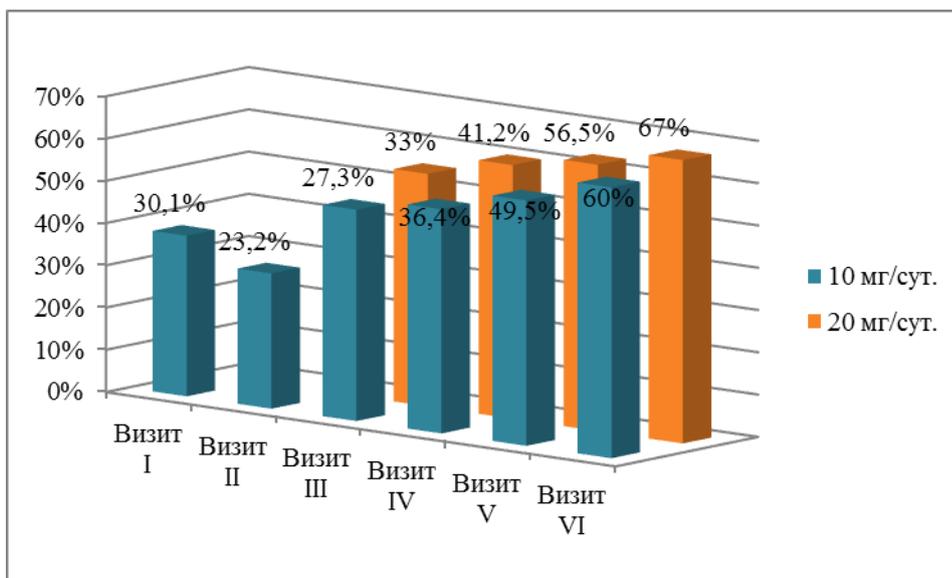


Рис. 1. Процент пациентов с ИБС с изолированной ГХС + ОРВИ, достигших целевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии розувастатином при различных дозовых режимах

Оценку достижения целевого уровня ХС ЛНП проводили через 7 (III визит), 14 (IV визит), 28 дней (V визит) и 3 месяца (VI визит) от момента заболевания ОРВИ.

На III визите у больных ИБС с изолированной ГХС показано достижение целевого уровня ХС ЛНП в 27,3% случаев при приеме 10 мг розувастатина.

При дальнейшем наблюдении было отмечено достижение целевого холестерина у 36,4% (IV визит), у 49,5% (V визит), у 60% больных (VI визит) при фармакотерапии ГЛП розувастатином 10 мг/сут. Соответственно, титрование дозы до 20 мг/сут. привело к достижению целевого уровня ХС ЛНП у 33% (III визит), 41,2% (IV визит), 56,5% (V визит) 67% больных (VI визит).

Одновременное наблюдение за достижением целевого уровня ХС ЛНП у больных ИБС с сочетанной ГХС показало возможность достижения при дозовом режиме 10 мг/сут. у 18,2% (III визит), 26,8% (IV визит), 38,7% (V визит) и 57,5% пациентов (VI визит) (рис. 2).

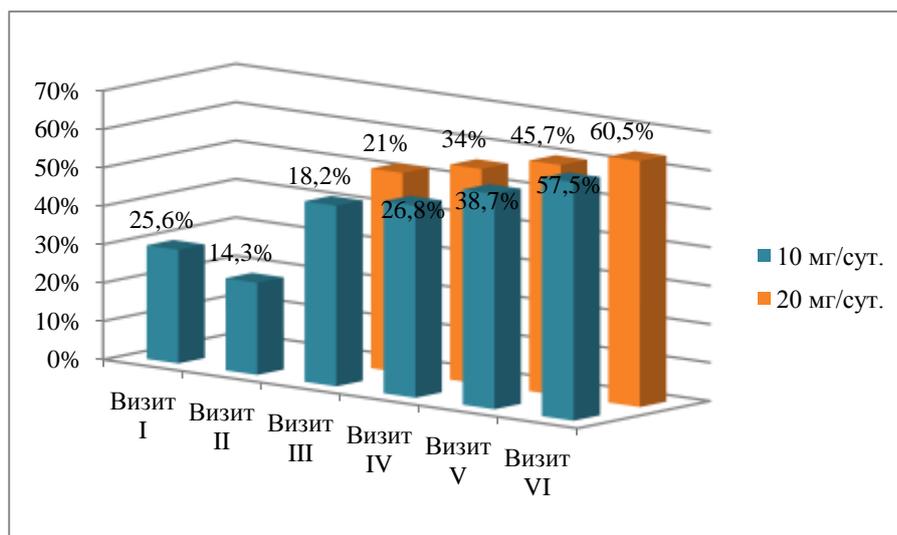


Рис. 2. Процент пациентов с ИБС с сочетанной ГХС + ОРВИ, достигших целевого уровня ХС ЛНП на фоне терапии розувастатином в различных дозовых режимах

После титрации дозы розувастатина до 20 мг/сут. удалось достичь целевого уровня ХС ЛНП у 21% (III визит), 34% (IV визит), 45,7% (V визит), 60,5% исследуемых пациентов (VI визит).

Так, титрация дозового режима розувастатина до 20 мг способствовала усилению его гиполипидемического эффекта.

Для оценки влияния цитокинов на прогрессирование атеросклероза в аспекте снижения выраженности лекарственного ответа были изучены особенности функционирования системы цитокинов на генетическом уровне.

В результате генотипирования полиморфизмов генов *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-4*, *IL-10* были получены следующие генотипы: *IL-1 β* –511C>T (–511CC, –511CT, –511TT), *IL-6* –174G>C (–174GG, –174GC, –174CC), *IL-4* –589C>T (–589CC, –589CT, –589TT), *IL-10* –1082G>A (–1082AA, –1082AG, –1082GG). Распределение частот генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга.

Наличие связей между определенными генотипами про- и противовоспалительных цитокинов и изменениями липидного профиля больных при оценке лекарственного ответа розувастатина описывалось корреляционными взаимодействиями.

Влияние гетерозиготного генотипа –511CT гена *IL-1 β* на уровень ХС ЛНП показало прямую слабую связь ($r=0,46$, $p<0,05$). У носителей этого генотипа отмечались наиболее высокие значения ХС ЛНП – 2,54 ммоль/л ($p<0,05$).

У носителей генотипа –174GG гена *IL-6*, уровень ХС ЛНП превышал таковой в сравнении с другими генотипами *IL-6* – 2,51 ммоль/л ($r=0,6$, $p<0,05$).

Доказано, что наличие полиморфизма –589 С/Т гена *IL-4*, находящегося в промоторной области, приводило к замене цитозина (С) на тимин (Т) в позиции –589, с увеличением транскрипционной активности гена [4; 9].

У носителей гомозиготного генотипа –589СС гена *IL-4* определялось снижение противовоспалительной активности *IL-4* [4], что характеризовалось снижением продукции С-РБ и наличием прямой умеренной корреляцией ($r=0,65$, $p<0,05$).

Генотип G/G локуса G-1082A гена *IL-10* активирует противовоспалительное звено иммунной системы [10]. Фенотипически наличие генотипов A/A связано с низкой продукцией самого *IL-10* ($r=0,32$, $p<0,05$), что ведет к повышенному содержанию провоспалительных цитокинов и переходу воспаления в хроническую форму [9]. У больных с гомозиготным генотипом –1082GG выявлена ассоциация со снижением уровня С-РБ и ХС ($r=0,6$, $p<0,05$).

Изучение корреляционных взаимосвязей генотипов генов про- и противовоспалительных интерлейкинов выявило активность генотипов –511ТТ гена *IL-1 β* , –174СС гена *IL-6* и –1082GG гена *IL-10* в поддержании стабильности атеросклеротической бляшки ($r=0,46$, $p<0,05$).

Таким образом, реализация гиполипидемического и противовоспалительного эффектов розувастатина у больных ИБС с сопутствующей ОРВИ обусловлена полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов, что позволяет подбирать эффективную фармакотерапию нарушений липидного профиля, основанную на персонализированном подходе.

Выводы

1. Наличие генотипов ТТ/СС по полиморфизму –511С>Т гена *IL-1 β* , СС/GC по полиморфизму –174G>С гена *IL-6*, ТТ по полиморфизму –589С>Т, GG/AG по полиморфизму –1082G>А гена *IL-10* привело к достижению целевого уровня ХС ЛНП при монотерапии розувастатином 10 мг/сут.

2. Индивидуальный подход к фармакотерапии ГЛП у больных ИБС в условиях ОРВИ показал необходимость титрации дозы розувастатина до 20 мг/сут. с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных-гетерозигот СТ по полиморфизму –511С>Т гена *IL-1 β* , гомозигот GG по полиморфизму –174G>С гена *IL-6*, гетерозигот СТ по полиморфизму –589С>Т гена *IL-4* и гомозигот AA по полиморфизму –1082G>А гена *IL-10*.

3. Носители генотипа –589СС по полиморфизму –589С>Т гена *IL-4* при отсутствии лекарственного ответа на статинотерапию в дозе 20 мг/сут. нуждались в назначении более высоких доз.

Список литературы

1. Герасимов А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2019. 187 с.
2. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике // Качественная клин. практика. 2011. № 1. С.3-10.
3. Грибовская И.А., Маль Г.С., Удалова С.Н., Болдина Н.В. Оценка сравнительной эффективности ингибиторов синтеза холестерина у больных ишемической болезнью сердца при дезадаптации сердечно-сосудистой системы в условиях воспаления и инфекции // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23493> (дата обращения 15.09.2019).
4. Шевченко А.В. Иммуногенетический анализ полиморфизма цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний. автореф. дис. ... докт. биол. наук. Новосибирск, 2015. 44 с.
5. Панкрушина А.Н., Судакова А.Н. Вирусная инфекция как фактор риска развития атеросклероза // Вестн. ТвГУ. 2014. № 1. С.80-85.
6. Guan X, Yang W, Sun X. Association of influenza virus infection and inflammatory cytokines with acute myocardial infarction. *Inflamm. Res.* 2012. vol. 61. P. 591-598.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (VI пересмотр) // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 4. С.5-54.
8. Клинические протоколы. Национальное научное общество инфекционистов 2014 [Электронный ресурс]. URL: <http://nnoi.ru/page/118> (дата обращения 08.09.2019).
9. Babu V.M., Reddy B.P., Priya V.H. Cytokine gene polymorphisms in the susceptibility to acute coronary syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2012. vol. 16. no 5. P. 359-365.
10. Yu G.I., Cho H.C., Cho Y.K. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm. Res.* 2012. vol. 61. no 8. P. 899-905.