возможность использовать его в ступенчатой терапии, а также в комбинации с препаратами другой группы. В результате его назначения и применения по схеме лечения наблюдается хороший антибактериальный эффект, заключенный в уменьшении «воспалительных» показателей лабораторных исследований и практически полном отсутствии у пациентов субъективных жалоб. За счет улучшения показателей ФВД происходит удлинение противорецидивного эффекта.

1. Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? // РМЖ. 2018. №10(1). С. 36-39.
2. Рекомендации по выбору антибиотиков у взрослых для лечения наиболее актуальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности (соотношения польза/вред) / Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М.: Престо, 2014. – 12 с.
3. Авдеев, С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5-19.
4. Баймакова, Г.Е. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Г.Е. Баймакова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 2. – С. 33-41.
5. Галушко, М.Г. Фармакотерапия внебольничной пневмонии в терапевтическом стационаре: анализ соответствия современным клиническим рекомендациям и стандартам // Университетская медицина Урала. – 2017. – № 2. – С. 46-47.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // Клин микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – № 12. – 186-225.
7. Куликова, И.С. Анализ эффективности различных схем антимикробной терапии у больных с внебольничной пневмонией на фоне хронической обструктивной болезни легких / И.С. Куликова, А.Х. Чернышева, Д.Ш. Дубина, Е.А. Дербенцева, А.И. Макерова // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 80-82.
8. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 693-718.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016 // www.goldcopd.com.
10. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al., BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. Chest 2011; 139: 752-763.

Маль Г.С., Ляхова А.В., Ляхов Д.А., Арефина М.В.

**ИБС в условиях инфекционного процесса и возможности коррекции
гиперлипидемии с учетом генетических маркеров**

*ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России»
(Россия, Курск)*

doi: 10.18411/lj-10-2019-71

idsp: ljjournal-10-2019-71

Аннотация

Являясь мультифакториальным заболеванием, ИБС связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды. В статье показаны возможности коррекции липидного профиля у больных ишемической болезнью сердца в условиях инфекционного процесса с учетом фармакогенетических маркеров.

Ключевые слова: генетические маркеры, ИБС, инфекция, гиперлипидемия, розувастатин.

Abstract

Being a multifactorial disease, CHD is associated with genetic and environmental factors. The article shows the possibilities of correction of the lipid profile in patients with coronary heart disease in the conditions of the infectious process, taking into account pharmacogenetic markers.

Keywords: genetic markers, coronary heart disease, infection, hyperlipidemia, rosuvastatin.

ИБС соподчинена законам хронофармакологии. По результатам эпидемиологических исследований выявлены факты дестабилизации хронической формы ИБС в различные сезоны года. Прослеживается сезонная тенденция увеличения числа госпитализаций больных ИБС, предвидя связь с присоединением инфекционной патологии в осенне-весенний периоды [3]. Фармакологическая коррекция пациентов в этот период изменяется по сравнению со стандартным ведением. Это обуславливает поиск современных фармакологических подходов для коррекции таких пациентов.

Воспаление является неспецифическим проявлением воздействия разнообразными повреждающими факторами на эндотелий сосудов. Во многих исследованиях показана взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов (IL-1 β , IL-6) с проявлениями дестабилизации атеросклероза и ИБС [2]. В качестве этиологического фактора, способствующего активации хронического воспаления в атеросклеротической бляшке, с вовлечением цитокиновой системы, может являться любая острая инфекционная патология, протекающая с активным воспалительным процессом.

Таким образом, представляет интерес изучение течения стабильной стенокардии и состояния липидтранспортной системы при присоединении сопутствующей инфекционной патологии, с внедрением инфекционного агента и индуцирование имеющегося воспалительного процесса.

При ОРВИ развивается дисбаланс взаимодействия цитокинов на фоне хронической инфекции (герпетической, цитомегаловирусной) [1]. Эти изменения могут приобретать необратимый характер и стимулировать воспалительный процесс [1], мотивировать изменения фармакологической коррекции ГЛП с учетом наличияотягощающего фона (сопутствующей вирусной инфекции) с поиском наиболее эффективных препаратов с минимальными затратами.

Метаанализ 14 исследований по статинам, проведенных на 90 056 больных с применением ловастатина, симвастатина, правастатина, флувастатина и аторвастатина, выявил снижение значения ХС ЛНП, как наилучшего предиктора снижения коронарных событий. Снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риск возникновения сосудистых осложнений на 20%.

Сейчас механизм гиполипидемического действия статинов хорошо известен. Они снижают активность гидроксиметилглутарил–коэнзим А редуктазы (ГМГ–КоА–редуктазы), что предотвращает превращение ацетил–коэнзим А в мевалонат с конечным образованием холестерина.

Успех применения статинов показан в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [4]: прием небольшой дозы препарата по сравнению с плацебо улучшает прогноз для больных со стабильным течением ИБС. Прием симвастатина у больных в течение 5 лет привел к снижению смертности от острой коронарной недостаточности на 42%, а общей – на 30%. Также получено снижение частоты возникновения

инсульта (на 30%), чего ранее не было получено при приеме гиполипидемических препаратов.

Цель настоящего исследования: оценить возможности коррекции липидного профиля у больных ишемической болезнью сердца в условиях инфекционного процесса с учетом фармакогенетических маркеров.

Критериями включения больных в исследование стали: мужчины и женщины постменопаузального периода в возрасте от 41 до 60 лет, стабильная стенокардия напряжения I-II функционального класса (ФК), острый инфекционный процесс, вызванный вирусом гриппа, цитомегаловирусом или хламидией пневмонии, изолированная или сочетанная ГХС (пациенты с уровнем ХС > 5,5 ммоль/л, ТГ > 1,7 ммоль/л), отсутствие противопоказаний к назначению ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, больные ранее, получавшие статины IV поколения в качестве гиполипидемической терапии, в стартовой дозе 10 мг/сут., информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Срок наблюдения каждого пациента составил не менее 6 месяцев.

Исследование было разделено на 6 визитов: 1 визит – включение, согласно результатам амбулаторного наблюдения (не ранее 1 месяца до госпитализации); 2 визит – 1 день госпитализации; 3 визит – 7 день госпитализации; 4 визит – 14 день госпитализации; 5 визит – 1 мес (4 нед) – амбулаторное наблюдение; 6 визит – 3 мес (12 нед) – амбулаторное наблюдение. При достижении целевого уровня ХС ЛПНП – доза розувастатина сохраняется 10 мг/сут, при не достижении – увеличение дозы.

У больных ИБС с ОРВИ с сочетанной ГХС на III визите отмечено достижение целевого уровня 47% пациентами при приеме 10 мг розувастатина и 52% – при 20 мг. Дальнейшее наблюдение показало достижение целевого уровня ХС ЛПНП у 50% и 56% (IV визит), 56% и 60% (V визит), 62% и 64% (VI визит). Так, титрация дозового режима статинотерапии до 20 мг розувастатина способствовала усилению его гиполипидемического эффекта.

При динамическом наблюдении за цитокиновым профилем у больных ИБС с ОРВИ при приеме 10 мг розувастатина изменения уровня интерлейкина-1 характеризовались повышением до 33,00 пг/мл на II визите при верификации ОРВИ по сравнению с нормальным (5,00 пг/мл) с дальнейшим снижением. На VI визите (3 месяца после заболевания ОРВИ) он составлял 20,70 пг/мл при фармакологической коррекции ГЛП.

Уровень IL-6 на II визите составлял 19,20 пг/мл (N=9,00 пг/мл) с дальнейшим снижением до 12,80 пг/мл. Полученные на II визите данные цитокинового профиля у больных ИБС с ОРВИ обусловлены активацией процессов воспаления в момент присоединения вирусной инфекции.

Дальнейшие изменения показателей провоспалительных цитокинов в сторону прогрессивного снижения связаны с особенностями клинического статуса пациентов с ОРВИ (переходу к периоду реконвалесценции, начиная с 7 дня – III визита) и реализацией плейотропных эффектов розувастатина.

У больных ИБС на фоне вирусной инфекции провоспалительные цитокины (IL-1 β и IL-6), являющиеся основными маркерами противовирусного иммунитета, значительно превышали таковые по сравнению с больными ИБС без ОРВИ.

Уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) у больных ИБС с ОРВИ на II визите характеризовался низкими показателями.

Данная динамическая линейка связана с явлениями активного воспалительного процесса на II визите, с тенденцией к дальнейшему восстановлению баланса цитокинового статуса к концу наблюдения (12-я неделя).

Противовоспалительный IL-4 характеризовался стабильным уровнем, составившим 19,70 пг/мл на II визите и 23,20 пг/мл – на VI визите. Уровень IL-10 колебался от 32,30 пг/мл на II визите до 34,20 пг/мл на IV визите.

Для гена IL-6 генотипом, оказывающим наиболее выраженный стимулирующий эффект на продукцию самого цитокина, стал –174GG. Его концентрация в сыворотке крови на II визите повышалась до 32 пг/мл по сравнению с другими генотипами гена IL-6 ($p < 0,05$), что согласуется с данными зарубежных исследований.

Анализ ассоциации генотипов гена IL-6 с количественным уровнем липидов показал, что у носителей генотипа –174GG уровень ХС ЛНП превышал таковой в сравнении с другими генотипами IL-6 – 2,51 ммоль/л ($P < 0,05$).

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.

Таким образом, для носителей гомозиготного генотипа –589СС гена IL-4 характерно снижение противовоспалительной активности IL-4 (Шевченко 2015). В настоящем исследовании получено повышение продукции IL-4 и С-РБ у носителей генотипа –589ТТ по сравнению с наличием других генотипов ($P < 0,05$).

У носителей генотипа –511ТТ выявлен наиболее низкий уровень ХС ЛНП и высокий – ХС ЛВП ($p < 0,05$), что свидетельствовало о реализации гипوليлипидемического эффекта розувастатина. Для носителей генотипа –511СС отмечалось повышение уровня ХС ЛНП.

Носительство гомозиготного генотипа –1082GG показало ассоциацию со снижением С-РБ и уровнем ХС, что подтверждало активацию противовоспалительных процессов у больных с хроническим воспалением. При повышении противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) снижался уровень ХС.

Изучение корреляционных связей генотипов генов про- и противовоспалительных цитокинов показало активность генотипов –511ТТ гена IL-1 β , –174СС гена IL-6, –589ТТ гена IL-4, –1082GG гена IL-10 в поддержании стабильности хронического воспаления

Таким образом, можно провести параллель с реализацией противовоспалительного эффекта розувастатина у больных ИБС с ОРВИ. Противовоспалительный эффект обусловлен генетическим полиморфизмом генов про- и противовоспалительных цитокинов.

Полученные взаимосвязи способствовали формированию алгоритма персонализированной фармакотерапии ГЛП у больных ИБС в условиях ОРВИ.

1. Адамян, К.Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий / К.Г. Адамян, С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян // Вестн. аритмологии. – 2008. – № 54. – С. 34-41.
2. Алекперов, Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 88-91.
3. Драпкина, О.М. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов / О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина, Е.В. Зятенкова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 5-10.
4. Влияние генотипов белка – переносчика эфиров холестерина на эффективность гипوليлипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца с атерогенными гиперлипидемиями / М.В. Звягина, Г.С. Маль, О.Ю. Бушуева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1/3. – С. 517-521.