ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Генетические предикторы эффективности интенсивной липидснижающей терапии и ее противовоспалительный эффект у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

Мария Александровна Воробьева, Мадина Мухаммедовна Азова, Ольга Олеговна Гигани, Ирина Владимировна Гармаш, Светлана Вадимовна Виллевальде*, Жанна Давидовна Кобалава

Российский университет дружбы народов, Медицинский институт Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель. Изучить противовоспалительные эффекты интенсивной липидснижающей терапии и генетические предикторы ее эффективности у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы. В исследование включены 58 пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)>1,8 ммоль/л или холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-неЛПВП)>2,6 ммоль/л (средний возраст 61,9±8,6 лет, 62,1% мужчины). У всех пациентов определен полиморфизм Phe189Ser гена СҮРЗА4 (ген, кодирующий цитохром P4503A4, СҮРЗА4*17, rs4987161) и гена АРОА1 (ген, кодирующий аполипоротеин А): -75G/A в промоторной области (rs670) и +83С/Т в 5'-нетранслируемой области (rs5069). Оценен воспалительный статус по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), моноцитарного хемоаттрактантного белка (МСР-1) и растворимой сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-1) исходно и через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. 16 пациентов (27,6%) достигли уровня ХС-ЛПНП<1,8 ммоль/л, 21 (37,6%) пациент – уровня ХС-неЛПВП<2,6 ммоль/л. Носительство аллели -75G гена APOA1 ассоциировалось с недостижением целевого уровня ХС-неЛПВП (точный критерий Фишера p<0,05 (двухсторонний), p<0,01 (односторонний)). Уровни вчСРБ, МСР-1 и sVCAM-1 значимо снизились на 46,8, 19,2 и 13,2%, соответственно (p=0,0001). При проведении ROC-анализа уровень МСР-1<471 пг/мл предсказывал достижение целевого уровня ХС-неЛВП с чувствительностью 53,3% и специфичностью 90%.

Заключение. Интенсивная липидснижающая терапия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом. Исходный уровень MCP-1<471 пг/мл ассоциировался с достижением целевых значений ХС-неЛПВП. Носительство аллели (-75)G гена APOA1 ассоциировано с отсутствием достижения целевого уровня ХС-неЛПВП на фоне интенсивной липидснижающей терапии и может рассматриваться как предиктор резистентности к статинам.

Ключевые слова: статины, интенсивная терапия статинами, воспалительный статус, APOA1, CYP3A4, предикторы ответа на терапию статинами.

Для цитирования: Воробьева М.А., Азова М.М., Гигани О.О., Гармаш И.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Генетические предикторы эффективности интенсивной липидснижающей терапии и ее противовоспалительный эффект у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):525-531. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-525-531

Genetic Predictors of Intensive Lipid-Lowering Therapy Efficacy and its Anti-Inflammatory Effects in Very High Cardiovascular Risk Patients Maria A. Vorobyeva, Madina M. Azova, Olga O. Gigani, Irina V. Garmash, Svetlana V. Villevalde*, Zhanna D. Kobalava Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198, Russia

Aim. To study the anti-inflammatory effects of intensive lipid-lowering therapy and genetic predictors of its effectiveness in patients with very high cardiovascular risk.

Material and methods. 58 patients with a history of cardiovascular disease and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)>1.8 mmol/l or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C)>2.6 mmol/l (mean age 61.9±8.6 (M±SD) years, 62.1% of men) were included into the study. Polymorphism Phe189Ser of the CYP3A4 (gene encoding cytochrome P4503A4, CYP3A4*17, rs4987161) and APOA1 (gene encoding apolipoprotein A): -75G/A in the promoter region (rs670) and +83C/T in the 5'-untranslated region (rs5069) was determined in all patients. Inflammatory status (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), monocyte chemoattractant protein (MCP-1) and soluble vascular adhesion molecule (sVCAM-1)) was assessed initially and after 4 weeks of treatment with atorvastatin 80 mg/day. The results were considered statistically significant at p<0.05.

Results. 16 (27.6%) patients achieved LDL-C<1.8 mmol/l, 21 (37.6%) patients – non-HDL-C<2.6 mmol/l. The carriership of the allele -75G of the APOA1 gene was associated with failure to achieve the target level of the non-HDL-C (Fisher's exact test p<0.05 (bilateral), p<0.01 (one-sided)). The levels of hsCRP, MCP-1 and sVCAM-1 significantly decreased by 46.8, 19.2 and 13.2%, respectively (p=0.0001). In the ROC analysis the level of MCP-1<471 pg/ml predicted the achievement of the target level of non-HDL-C with a sensitivity of 53.3% and a specificity of 90%.

Conclusion. Intensive lipid-lowering therapy in patients with a very high cardiovascular risk is accompanied by a pronounced anti-inflammatory effect. The baseline level of MCP-1<471 pg/ml is associated with the achievement of the target values of non-HDL-C. The carriership of the allele (-75)G of the APOA1 gene is associated with the lack of achievement of the target level of non-HDL-C during intensive lipid-lowering therapy and can be considered as a predictor of resistance to statins.

Keywords: statins, intensive statin therapy, inflammatory status, APOA1, CYP3A4, predictors of response to statin therapy.

Genetic Predictors of Statin Efficacy Генетические предикторы эффективности статинов

For citation: Vorobyeva M.A., Azova M.M., Gigani O. O., Garmash I.V., Villevalde S.V., Kobalava Z.D. Genetic Predictors of Intensive Lipid-Lowering Therapy Efficacy and its Anti-Inflammatory Effects in Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4): 525-531. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-525-531

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): villevalde sv@rudn.university

Received / Поступила: 20.03.2017 Accepted / Принята в печать: 15.05.2017

Опираясь на данные исследований последних лет, современные практические руководства по лечению дислипидемии отмечают необходимость интенсивной липидснижающей терапии у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска [1-3]. Высокодозовый режим терапии статинами, являющимися в настоящее время основной группой липидснижающих препаратов, убедительно демонстрирует свое преимущество в профилактике сердечно-сосудистых осложнений над применением средних и низких доз [4].

Установлено, что атеросклероз характеризуется развитием хронического воспаления, и отдельные биомаркеры воспаления, такие как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), моноцитарный хемоаттрактантный белок (МСР-1), растворимые молекулы адгезии, показали свою высокую значимость в прогнозировании риска сердечно-сосудистых осложнений [5,6]. Помимо гиполипидемического эффекта, статины обладают доказанным положительным влиянием на воспалительный статус. Снижение маркеров воспаления под действием статинов наблюдалось в ряде предшествующих исследований, однако точный механизм данного эффекта неизвестен [7,8]. Остается открытым вопрос, является ли преимущество интенсивной липидснижающей терапии исключительно следствием более выраженного снижения уровней липидов, или также связано с активным противовоспалительным действием.

Примечательно, что даже при использовании высоких доз статинов сохраняется высокая вариабельность в ответе на липидснижающую терапию. Активно изучаются предикторы ответа на терапию статинами, все больший интерес вызывает поиск генетических факторов, обусловливающих эффективность медикаментозного снижения липидов. Предшествующие данные о генетических предикторах ответа на липидснижающую терапию противоречивы. В ряде исследований выявлялась связь эффективности терапии статинами с полиморфизмом генов APOA1, APOE, CELSR2, PSRC1, SORT1, SLO1B1, LPA и некоторыми другими [9,10]. В то же время отдельные исследователи отмечали отсутствие клинической значимости генетических полиморфных вариантов в липидснижающем эффекте статинов [11].

Целью настоящего исследования было изучение влияния интенсивной липидснижающей терапии (атор-

вастатин 80 мг/сут) на воспалительный статус и генетических предикторов ответа на нее у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

В исследование были включены 58 пациентов (36 мужчин) славянской этнической принадлежности в возрасте от 40 до 85 лет, с анамнезом перенесенного не менее 1 мес назад инфаркта миокарда или ишемического инсульта головного мозга и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)>1,8 ммоль/л или холестерина липопротеидов невысокой плотности (ХС-неЛПВП)>2,6 ммоль/л (табл. 1, 2), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были – уровень триглицеридов (ТГ)>4,5ммоль/л, непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, заболевания печени в активной фазе, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса (NYHA).

У 55,2% пациентов в анамнезе было чрескожное коронарное вмешательство, у 8,6% — аортокоронарное шунтирование. У 6,9% ранее диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 17,2% — фибрилляция предсердий. Средний уровень глюкозы сыворотки крови составил 6,8 \pm 2,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКD-EPI) — 72 \pm 14,5 мл/мин/1,73 м², медиана вчСРБ — 7,7 мг/дл (мин 0,5; макс 168,0). Уровень мочевой кислоты в среднем составил 350,5 \pm 91,1 мкмоль/л. Средний уровень АД — 129 \pm 24/75 \pm 11 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений — 71 \pm 13,1 уд/мин.

Из 48 пациентов, получавших липидснижающую терапию до начала исследования, 19 (39,6%) принимали симвастатин в дозах 10 мг/сут (n=5), 20 мг/сут (n=12), 30 мг/сут (n=1) и 40 мг/сут (n=1); 15 (31,3%) – аторвастатин в дозах 10 мг/сут (n=4) и 20 мг/сут (n=11); а также 14 (29,1%) – розувастатин 10 мг/сут. Ранее принимаемая липидснижающая терапия была отменена, и назначена терапия аторвастаином 80 мг/сут. Пациенты получали стандартную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. 81,0% пациентов принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, 79,3% – бета-адреноблокаторы, 19,0% – бло-

526

Table 1. General characteristics of patients Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Параметр	Значение	
Мужчины, n (%)	36 (62,1)	
Возраст, лет	61,9±8,6	
Возраст >65 лет, n (%)	21 (36,2)	
Курящие, n (%)	23 (39,7)	
Абдоминальное ожирение, n (%)	36 (62,1)	
Артериальная гипертония, n (%)	48 (82,8)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (27,6)	
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	40 (69,0)	
Перенесенный ишемический инсульт, n (%)	20 (34,5)	
XCH (Ι-ΙΙ ΦΚ NYHA), n (%)	20 (39,5)/30 (51,7)	
ФВ ЛЖ, %	48,9±6,9	
ХБП, n (%)	6 (10,3)	
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	48 (82,8)	
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное XCH – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, XБП – хроническая болезнь почек		

каторы кальциевых каналов, 5,2% — нитраты, 93,1% — ацетилсалициловую кислоту, 46,6% — клопидогрел, 8,6% — тикагрелор, 6,9% — пероральные антикоагулянты. Двойную антитромбоцитарную терапию получали 55,2% пациентов. Все пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа получали медикаментозную гипогликемическую терапию: 31,3% из них — монотерапию гликлазидом и столько же — метформином; 12,5% — инсулином. Комбинированную терапию гликлазидом и метформином получали 25% пациентов с СД. Терапия сердечно-сосудистых заболеваний была неизменной за весь период наблюдения.

Всем пациентам дважды, перед началом терапии аторвастатином 80 мг/сут и через 4 нед определялись лабораторные показатели липидного спектра (ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, ХС-неЛПВП), углеводного обмена (глюкоза сыворотки натощак, гликированный гемоглобин), функции печени (аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) и мышечного повреждения (креатинфосфокиназа). Также дважды, до интенсивной липидснижающей терапии и через 4 нед после оценивалась активность воспалительного процесса по уровням вчСРБ, моноцитарного хемоаттрактантного белка МСР-1 и растворимой сосудистой молекулы адгезии sVCAM-1. Для определения двух последних маркеров воспаления применяли метод иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов BenderMedSystems (Австрия).

Однократно проводилось определение полиморфизмов гена-регулятора метаболизма лекарственных средств в печени – CYP3A4 (ген, кодирующий цитохром P4503A4, CYP3A4*17, rs4987161) и гена-регулятора

Table 2. Laboratory characteristics of patients Таблица 2. Лабораторные характеристики пациентов

Параметр	Значение			
вчСРБ >2,0 мг/дл, n (%)	24 (41,4)			
ОХС, ммоль/л	5,3±1,5			
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,4			
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3			
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,7			
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,3			
ХС-неЛПВП, ммоль/л	4,2±1,5			
вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, XC-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-неЛПВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности				

метаболизма ХС-ЛПВП – АРОА1 (ген, кодирующий аполипоротеин A): -75G/A в промоторной области (rs670) и +83C/Т в 5'-нетранслируемой области (rs5069). Идентификацию полиморфных вариантов вышеуказанных генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для изучения полиморфизмов гена CYP3A4 (CYP3A4*17, Phe189Ser) использовался метод ПЦР-РВ (набор реагентов и протокол исследования от компании «Синтол», Москва). Для определения полимофных вариантов гена АРОА1 проводилась ПЦР с последующей рестрикцией ампликонов с использованием рестриктазы Mspl [12] и детекцией результатов рестрикции в 10% полиакриламидном геле. Материалом для исследования являлась ДНК, выделенная из периферических лейкоцитов венозной крови с использованием протокола и набора реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови ДНК-экстран-1 («Синтол», Москва). Выбор вышеуказанных генов был обусловлен их функциональной активностью и предполагаемым возможным влиянием на эффективность терапии статинами. В нескольких исследованиях ранее изучался вклад рассматриваемых аллелей в ответ на липидснижающую терапию у других этнических групп, однако однозначных результатов получено не было [9-10, 13].

Кровь для всех лабораторных анализов брали из локтевой вены после 10-часового голодания.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 8.0. Применяли методы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты

На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровня ОХС, ТГ, XC-ЛПНП, XC-ЛПОНП и XC-неЛПВП с незначимым

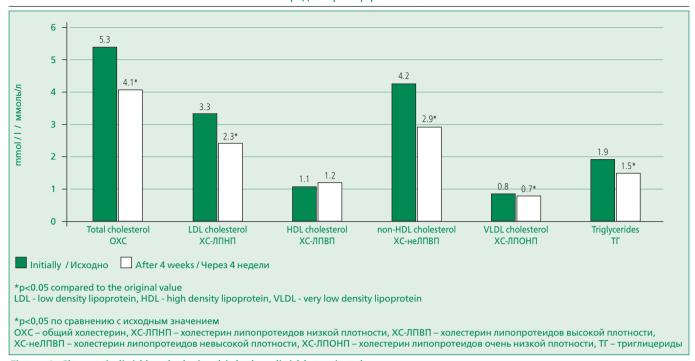


Figure 1. Change in lipid levels during high-dose lipid-lowering therapy Рисунок 1. Динамика уровней липидов на фоне интенсивной липидснижающей терапии

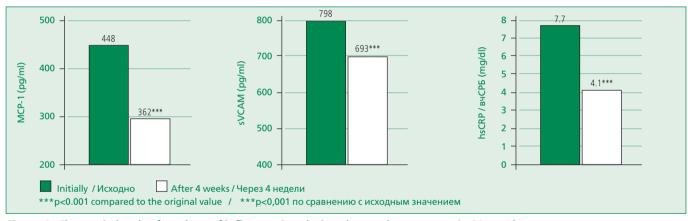


Figure 2. Change in levels of markers of inflammation during therapy by atorvastatin 80 mg/day Рисунок 2. Динамика уровней маркеров воспаления на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут

изменением уровня ХС-ЛПВП (рис. 1). Целевого уровня ХС-ЛПНП достигли 27,6% пациентов, целевого уровня ХС-неЛПВП — 36,2%, обеих целей липидснижающей терапии — 10,3% пациентов. На фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут в течение 4 нед не наблюдалось побочных явлений со стороны мышечной ткани, функции печени и почек, также не отмечалось новых случаев и декомпенсации ранее диагностированного СД.

На фоне интенсивной липидснижающей терапии отмечалось значимое снижение уровней вчСРБ, МСР-1 и sVCAM-1 (рис. 2).

Исходные значения MCP-1 и sVCAM-1 превышали норму лишь у 6 (10,3%) пациентов. Данные пациенты достигли обоих целевых уровней липидов без нормализации уровней MCP-1 и sVCAM-1, но со значительным снижением их (на 108±28 пг/мл и на

 515 ± 48 нг/мл, соответственно). Медиана исходного уровня МСР-1 была значимо ниже в группе достигших целевого уровня ХС-неЛПВП (342 [203;981] и 479 [277;756], соответственно; p<0,0001). Методом многофакторного корреляционно-регрессионного анализа установлено прогностическое значение исходного уровня МСР-1 в ответе на интенсивную липидснижающую терапию у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска для ХС-неЛПВП [отношение шансов 0,517; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,37-0,71; p<0,0001]. Данная гипотеза подтверждена при проведении ROC-анализа (рис. 3): уровень МСР-1<471 пг/мл предсказывал достижение целевого уровня ХС-неЛПВП с чувствительностью 53,3% и специфичностью 90% (площадь под кривой=29,0%; 95% ДИ 0,177-0,403; р=0,001).

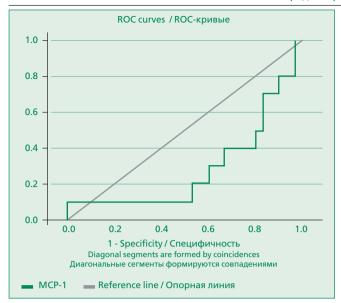


Figure 3. The result of ROC analysis to achieve the target level of non-HDL cholesterol, depending on the level of MCP-1

Рисунок 3. Результат ROC-анализа для достижения целевого уровня XC-неЛПВП в зависимости от уровня MCP-1

Ассоциации уровня МСР-1 и его динамики с достижением целевого уровня ХС-ЛПНП не выявлено. Также не установлена взаимосвязь уровня sVCAM-1 (как исходного, так и достигнутого на фоне интенсивной липидснижающей терапии) и его динамики с достижением целевых значений ХС-ЛПНП и ХС-неЛПВП.

У всех 58 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска выявлен генотип СҮРЗА4*1 (нормальный аллель гена-регулятора метаболизма лекарственных средств в печени). Встречаемость полиморфных вариантов (-75G/A)и (+83C/T) гена-регулятора метаболизма ХС-ЛПВП АРОА1 в рассматриваемой выборке представлена в табл. 3. Частота аллели G составила 0,53, аллели A – 0,47, аллели C – 0,94, аллели T – 0,06.

Встречаемость аллели (-75)G была статистически значимо выше в группе недостигших целевого уровня XC-неЛПВП (p=0,04). Носители аллели (-75)G (генотипы GG и GA) по сравнению с гомозиготами по аллели А значимо отличались более высоким значением итогового отношения ОХС/ХС-ЛПВП, определенного через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут $(3,7\pm0,9)$ и 2.8 ± 0.8 , соответственно; p=0.04), других статитистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 4), в том числе различий по принимаемой до начала исследования липидснижающей терапии. Из 46 носителей аллели (-75)G 16 пациентов ранее принимали симвастатин в дозах 10 мг/сут (n=5), 20 мг/сут (n=10), 40 мг/сут (n=1); 11 – аторвастатин в дозах 10 мг/сут (n=3), 20 мг/сут (n=8); 12 – розувастатин 10 мг/сут. Из 12 пациентов с генотипом -75АА

Table 3. Distribution of variants of the APOA1 gene in patients with very high cardiovascular risk

Таблица 3. Распределение вариантов гена APOA1 у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

APOA1(-75G/A)		AP	APOA1(+83C/T)		
GG, n(%)	GA, n(%)	AA, n(%)	CC, n(%)	CT, n(%)	TT, n(%)
16 (27,6)	30 (51,7)	12 (20,7)	51 (87,9)	7 (12,1)	0 (0)

Table 4. Comparison of groups of -75G patients with homozygous for the -75A allele of the gene-regulator of HDL-C-HDLA APOA1 metabolism

Таблица 4. Сравнение групп носителей аллели -75G с гомозиготами по аллели -75A гена-регулятора метаболизма XC-ЛПВП APOA1

Характеристики	Генотипы -75GG/GA (n=46)	Генотип -75AA (n=12)
Мужчины, п (%)	26 (56,5)	6 (50)
Возраст, лет	60,9±8,4	66,7±8,4
Курящие, n (%)	30 (38,3)	7 (58,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	31 (67,4)	5 (41,7)
Артериальная гипертония, n (%)	40 (87)	9 (75)
Сахарный диабет, n (%)	10 (21,7)	3 (25)
Инфаркт миокарда в анамнезе, п (%)	30 (65,2)	7 (58,3)
Ишемический инсульт в анамнезе, п (%)	16 (34,8)	5 (41,7)
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	39 (84,8)	9 (75)
вчСРБ >2,0 мг/дл, n (%)	32 (69,6)	8 (66,7)
MCP-1, пг/мл	444 [203; 720]	570 [335; 756
sVCAM-1, нг/мл	735 [370;1260]	600 [445; 940
ОХС, ммоль/л	5,3±1,6	5,4±1,5
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,4±0,5
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3	3,3±1,2
ТГ, ммоль/л	2,0±0,9	1,6±0,7
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,3	0,7±0,3
ХС-неЛПВП, ммоль/л	4,2±1,5	4,0±1,2
ОХС/ХС-ЛПВП через 4 нед терапии аторвастатином	3,7±0,9	2,8±0,8*

*p<0,05 по сравнению с группой носителей аллели -75G гена APOA1

Данные представлены как M±SD или Me [25%;75%], если не указано иное

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-неЛПВП – холестерин липопротеидов невысокой плотности

3 до начала исследования принимали симвастатин в дозах 20 мг/сут (n=2), 30 мг/сут (n=1); 4 — аторвастатин в дозах 10 мг/сут (n=1), 20 мг/сут (n=3); 2 — розувастатин 10 мг/сут.

Достижение целевого уровня XC-неВП в зависимости от полиморфизма гена APOA1 представлено на рис. 4.

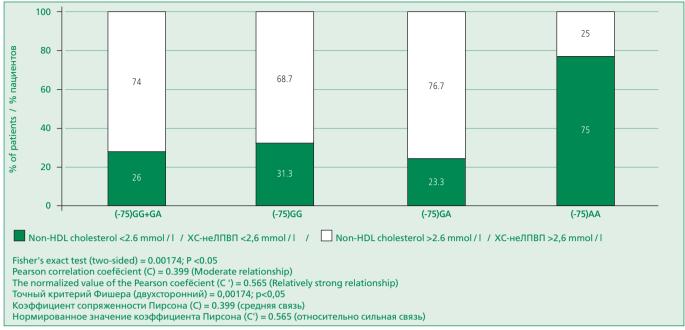


Figure 4. Achieving the target level of non-HDL cholesterol depending on genotype (-75G/A) of AROA1 (n=58) Рисунок 4. Достижение целевого уровня ХС-неЛПВП в зависимости от генотипа (-75G/A) APOA1 (n=58)

Связи изучаемых полиморфизмов APOA1 с достижением целевого уровня XC-ЛПНП не выявлено. Группы достигших и недостигших целевого уровня XC-ЛПНП не различались по частоте аллелей (-75G/A)и (+83C/T).

Обсуждение

Все большее внимание уделяется поиску генетических предикторов ответа на липидснижающую терапию. Фармакогенетический анализ является частью большинства крупных клинических исследований последних лет. Также проводятся отдельные исследования, посвященные прицельному изучению генетических детерминант эффективности липидснижающей терапии. Однако полученные данные крайне противоречивы, что говорит о необходимости более детального изучения данного вопроса.

Суммируя данные ряда исследований (PROSPER, ASCOT, CARDS, PARC, TNT, AGES, ARIC, MESA, JUPITER), можно выделить 5 генов с очевидным влиянием на выраженность ответа на терапию статинами (APOE, BRCA1, GRPL1, ADRB2, ETV1), и 8 генов, вероятно, ассоциированных с ответом на липидснижающую терапию (ТОММ40, SREBP1, PSRC1, BCL3, BCAM, ANK3, SIVA1 и RANBP9) [9].

Отмечалось индивидуальное влияние полиморфизмов отдельных генов на эффективность разных статинов. Так, при анализе данных 1086 пациентов были рассмотрены 3 мононуклеотидных полиморфизма ВUD13-APOA5 и выявлено влияние рецессивной аллели rs11605293 на достижение целевого уровня ТГ при терапии правастатином, рецессивной аллели rs12806755 на снижение уровня ТГ при терапии ловастатином, рецессивной аллели rs947990 на эффективность снижения

ХС-ЛПНП аторвастатином [13].Также были получены данные о предиктивной значимости в ответе на терапию аторвастатином полиморфизмов ABCB1 (-41A/G), YMGCRSNP 29G/A, rs5908A/G, rs12916C/T и CYP7A1-204A/C [14].

Для генетического анализа в настоящем исследовании были выбраны ген СҮРЗА4, влияющий на метаболизм аторвастатина в печени, и его полиморфизм CYP3A4*17, Phe189Ser(rs4987161), а также ген АРОА1, отвечающий за метаболизм ХС-ЛПВП, и, предположительно, оказывающий влияние на патогенез атеросклероза [15]. Стопроцентное носительство аллели СҮРЗА4*1 в рассмотренной нами группе не позволило оценить вклад полиморфизма данного гена в выраженность ответа на высокодозовую терапию статинами. Однако нами была выявлена ассоциация аллели (-75G) гена APOA1c недостижением целевого уровня XC-неЛПВП. Полиморфизм (-75G/A) APOA1 ранее не рассматривался как предиктор резистентности к терапии статинами, в то же время в предшествующих исследованиях отмечалась большая частота эффективности липидснижающей терапии у носителей аллели (-75А) гена АРОА1 [14]. Целесообразно дальнейшее исследование влияния полиморфизма АРОА1 на выраженность ответа на липидснижающую терапию с анализом данных большего количества пациентов.

Ранее неоднократно отмечалось положительное влияние статинов на воспалительный статус [7,16,17], однако данные плейотропные эффекты мало изучены для высокодозового режима липидснижающей терапии. Нами продемонстрировано значительное снижение маркеров воспаления на фоне терапии аторваста-

тином 80 мг/сут. В проанализированных литературных источниках маркеры sVCAM-1 и MCP-1 не рассматривались в качестве предикторов достижения целевых уровней липидов на фоне терапии статинами. Таким образом, впервые установлено прогностическое значение исходного уровня MCP-1 в ответе на интенсивную липидснижающую терапию для XC-неПЛВП. Безусловно, данная ассоциация требует дальнейшего изучения в крупных когортах пациентов.

Заключение

Интенсивная липидснижающая терапия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом, при этом уровень MCP-1<471 пг/мл мож-

References / Литература

- Kuharchuk V.V., Konovalov G.A., Galjavich A.S., et al. Diagnostics and correction of dyslipidaemias in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines (V revision). Ateroskleroz I Dislipidemii. 2012;4:5-61. (In Russ.) [Кухарчук В.В., Коновалов Г.А., Галявич А.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские Рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии. 2012;4:5-61].
- Catapano A.L., De Backer G., Wiklund O., et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058.
- Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129: \$1-\$45.
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81.
- Krishnaswamy G., Kellet J., Year L., et al. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. J Interferon Cytokine Res. 1999;19:91-104.
- Larsson P.T., Hallerstam S., Rosfors S., et al. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. Int Angiol. 2005;24(1):43-51.
- Li Q., Deng S.B., Xia S., et al. Impact of intensive statin use on the level of inflammation and platelet activation in stable angina after percutaneous coronary intervention: a clinical study. Med Clin (Barc). 2013;140:532-6.
- Shaw S.M., Fildes J.E., Yonan N., et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. Cardiology. 2009;112:4-12.

About the Authors:

Maria A. Vorobyeva – MD, Post-Graduate Student, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Madina M. Azova – PhD (Biology), Associate Professor, Head of Chair of Biology and General Genetics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Olga O. Gigani – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of Biology and General Genetics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Irina V. Garmash – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

Svetlana V. Villevalde – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University) **Zhanna D. Kobalava** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Course of Cardiology and Functional Diagnostics, Head of Chair of Internal Medicine, Cardiology and Clinical Pharmacology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)

но рассматривать как предиктор достижения целевых значений ХС-неЛПВП.

Носительство аллели (-75)G (генотипы GG и GA) гена-регулятора метаболизма XC-ЛПВП – APOA1 ассоциировано с отсутствием достижения целевого уровня XC-неЛПВП на фоне интенсивной липидснижающей терапии, и является предиктором резистентности к статинам. 74% носителей аллели (-75)G гена APOA1 не достигают целевого уровня XC-неЛПВП.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

- Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A., et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. Nat Commun. 2014;5:5068.
- 10. Liu T.N., Wu C.T., He F., et al. Relationship between the G75A polymorphism in the apolipoprotein A1 (ApoA1) gene and the lipid regulatory effects of pravastatin in patients with hyperlipidemia. Genet Mol Res. 2016;15(2). doi: 10.4238/gmr.15028216.
- Hopewell J.C., Parish S, Offer A., et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection Study. Eur Heart J. 2013;34: 982-92.
- 12. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A., et al. Mspl polymorphism at + 83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic subjects with coronary heart disease. Diabetes Care. 2000;23(6):791-5.
- O'Brien S.E, Schrodi S.J., Ye Z., et al. Differential Lipid Response to Statins Is Associated With Variants in the BUD13-APOA5 Gene Region. J Cardiovasc Pharmacol. 2015;66(2):183-8.
- Poduri A., Khullar M., Bahl A., et al. Common Variants of HMGCR, CETP, APOAI, ABCB1, CYP3A4, and CYP7A1 Genes as Predictors of Lipid-Lowering Response to Atorvastatin Therapy. Dna and Cell Biology. 2010;29(10):629-37.
- Chyu K.Y., Shah P.K. HDL/ApoA-1 infusion and ApoA-1 gene therapy in atherosclerosis. Front Pharmacol. 2015;6:187.
- Shaw S.M., Fildes J.E., Yonan N., et al. Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. Cardiology. 2009;112:4-12.
- Stach K., Nguyen XD, Lang S., et al. Simvastatin and atorvastatin attenuate VCAM-1 and uPAR expression on human endothelial cells and platelet surface expression of CD40 ligand. Cardiol J. 2012;19(1):20-8.

Сведения об авторах:

Воробьева Мария Александровна – аспирант, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт РУДН

Азова Мадина Мухаммедовна — д.б.н., доцент, зав. кафедрой биологии и общей генетики, Медицинский институт РУДН Гигани Ольга Олеговна — д.б.н., доцент, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт РУДН

Гармаш Ирина Владимировна — к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт РУДН

Виллевальде Светлана Вадимовна — д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Медицинский институт РУДН Кобалава Жанна Давидовна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики; зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН