

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТОВ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Д.м.н, профессор Маль Г.С.
Аспирант Буланов Е.А.
Аспирантка Грибовская И.А.
Аспирантка Лавриненко К.И.
Студентка Кувшинова Ю.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, г. Курск

Abstract. *To date, the approach has generated the need for direction of individualization of treatment of the disease in each patient. It is known that the genetic characteristics of the patient more than in sofo can identify inadequate pharmacological response. Given that the metabolism of drugs in the human body is genetically determined, the application of modern pharmacogenetic tests for individual dose lipid-lowering drugs is becoming increasingly important for personalized medicine.*

Keywords: *cardiovascular disease, genetic factors; lipid-lowering therapy; ischemic heart disease, personalized medicine ischemic heart disease*

Одной из главных проблем современных систем здравоохранения является растущее бремя хронических заболеваний [3]. Изменение образа жизни, рост факторов риска, а также успехи медицины на поприще сохранения и продления жизни ведут к изменению структуры заболеваемости, с которой имеет дело современное здравоохранение.

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время лидируют среди причин смертности и инвалидности взрослого населения экономически развитых стран мира и имеют тенденцию к прогрессированию. По данным Всемирной организации здравоохранения заболевания органов кровообращения вносят неоспоримый вклад в продолжительность жизни, как в западных, так и в восточных государствах [4]. Ежегодно в России от заболеваний органов кровообращения умирает более миллиона человек (примерно 700 человек на 100 тыс. населения) [2]. В 2014г 57% всех смертей пришлось на долю сердечно-сосудистых заболеваний. Причем стандартизованные показатели смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний превышают таковые в странах Европы в 2-3 раза. Так по оценкам ВОЗ в 2008 году, стандартизованный коэффициент сердечно-сосудистой смертности в России составил 771,4 среди мужчин и 414,3 человек среди женщин на 100 000 населения [5], в то время как в 2014 году 802,9 и 449,0 человек на 10 000 населения среди мужчин и женщин, соответственно, по данным Федеральной службы государственной статистики [1].

Однако сегодня основой лечения атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) у пациентов с ИБС остается эмпирический подход проб и ошибок, что зачастую сопряжено с высокой частотой осложнений, неэффективностью лекарственной терапии, и, следовательно, тратой времени и средств на подбор эффективной схемы лечения. Таким образом, на сегодняшний день не решены вопросы, касающиеся индивидуального подхода к коррекции нарушений липидного обмена в связи с тем, что эндогенный метаболизм применяемых гиполипидемических препаратов находится под жестким генетическим контролем. Это обосновывает необходимость поиска альтернативных методов лечения, основанных на генетических особенностях пациентов.

Внедрение фармакогенетического подхода к оценке индивидуальных особенностей эффективности и безопасности гиполипидемических препаратов позволит определить рациональную лекарственную терапию и существенно сэкономить время подбора эффективной схемы терапии и финансовые затраты пациентов.

Цель: оценка гиполипидемической эффективности ингибиторов синтеза холестерина с помощью фармакогенетических маркеров у больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: в исследование было включено 120 мужчин с ишемической болезнью сердца (II функциональный класс стенокардии напряжения) с первичными атерогенными гиперхолестеринемиями. Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии осуществлялась статином IV поколения – розувастатином.

В нашем исследовании было проведено генотипирование полиморфизмов следующих генов: белка-переносчика ЭХ – *CETPTaq1B* (+279G>A) (rs708272) (генотипы +279GG, +279GA, +279AA), липопротеинлипазы –*LPLHindIII* (T+495G) (rs320) (генотипы +495TT, +495TG, +495GG),

эндотелиальной NO-синтазы – *NOS3-786T> C* (rs2070744) (генотипы -786TT, -786TC, -786CC), ангиотензин-превращающего фермента – *ACE I/D* (rs4646994) (генотипы: II, ID, DD).

В результате изучения частот генотипов по исследуемым полиморфизмам, оказалось, что в группе, резистентной к монотерапии розувастатином преобладающими оказались гомозиготы по «мутантному» аллелю для полиморфизмов *CETPTaq1B*, *LPLHindIII* и *NOS3-786T> C*, тогда как для полиморфизма *ACE I/D* преобладающим в группе комбинированной терапии оказался генотипом II, то есть гомозигота по «нормальному» аллелю.

Учитывая факт генетической гетерогенности гиперлипидемий, полиморфные варианты генов, вовлеченных в регуляцию липидного обмена, могут определять различия в эффективности применяемых у пациентов гиполипидемических препаратов. В связи с этим, нами проведена оценка влияния частого полиморфизма гена белка-переносчика ЭХ (*CETP*) - одного из ключевых ферментов в регуляции метаболизма липидов и липопротеидов, на эффективность лечения больных розувастатином.

Среди протестированных генетических моделей фенотипических эффектов *CETPTaq1B* полиморфизма на уровень показателей ЛО рецессивная модель показала наиболее значимые гено-фенотипические взаимосвязи, представленные в таблице 1. Как можно увидеть из таблицы 1, гомозиготы +279AA имели изначально менее выраженные нарушения показателей липидного обмена, а именно общего ОХС, ХС ЛНП, ХС не связанного с ЛВП и АИ, а также больший базальный уровень ХС ЛВП, участвующего в обратном транспорте ХС, и обладающего атеропротективными свойствами.

Динамика изменений показателя ХС ЛВП терапии розувастатином также отличалась у пациентов с генотипом +279AA в сравнении с другими генотипами *CETP*. Так, на фоне гиполипидемической терапии розувастатином у гомозигот +279AA преобладание уровня ХС ЛВП обнаружено уже на 8 неделе и сохранилось в течение всего периода исследования (+27,3%, $P^c=0,004$), сравнительно с носителями других генотипов (+16,7%, $P^b<0,001$ к 48 неделе).

Таблица 1. Связь генотипов *CETP* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца

Генотипы <i>CETP</i>	N	Показатели липидного обмена, медиана (интерквартильный размах), ммоль/л				
		0 неделя	4 неделя	8 неделя	24 неделя	48 неделя
Общий холестерин ($P^b<0,001$; $P^c=0,012$)						
+279GG/ GA	57	6,1(5,9-6,4)	5,1(4,5-5,6)	4,0(3,8-4,0)	3,8(3,6-3,9)	3,7(3,5-3,8)
+279AA	5	6,0(5,9-6,6)	5,2(5,0-5,4)	4,0(4,0-4,1)	3,8(3,3-4,0)	3,7(3,3-4,0)
P^a		0,706	0,912	0,841	1,000	0,960
Холестерин липопротеидов низкой плотности ($P^b<0,001$; $P^c=0,003$)						
+279GG/ GA	57	4,2(3,9-4,6)	3,1(2,5-3,5)	1,8(1,8-1,9)	1,7(1,6-1,8)	1,7(1,5-1,8)
+279AA	5	4,1(2,8-5,1)	2,4(2,3-3,3)	1,5(0,9-1,9)	1,2(1,2-1,4)	1,2(1,2-1,3)
P^a		0,763	0,152	0,185	0,802	0,658
Триглицериды ($P^b<0,001$; $P^c=0,013$)						
+279GG/ GA	57	1,7(1,6-1,8)	1,6(1,6-1,8)	1,6(1,5-1,7)	1,6(1,4-1,7)	1,6(1,4-1,7)
+279AA	5	1,6(1,6-1,7)	1,6(1,6-1,7)	1,6(1,4-1,6)	1,6(1,3-1,6)	1,5(1,3-1,6)
P^a		0,688	0,404	0,513	0,598	0,363
Холестерин липопротеидов высокой плотности ($P^b<0,001$; $P^c=0,004$)						
+279GG/ GA	57	1,0(0,9-1,1)	1,0(1,0-1,2)	1,1(1,1-1,2)	1,2(1,1-1,4)	1,2(1,1-1,3)
+279AA	5	1,1(1,0-2,1)	1,2(1,3-2,1)	1,2(1,3-2,1)	1,3(1,4-2,1)	1,3(1,4-2,0)
P^a		0,130	0,027*	0,014*	0,022*	0,018*
Холестерин не связанный с липопротеидами высокой плотности ($P^b<0,001$; $P^c=0,002$)						
+279GG/ GA	57	5,1(4,8-5,4)	3,9(3,2-4,3)	2,7(2,6-2,9)	2,5(2,4-2,6)	2,4(2,1-2,5)
+279AA	5	4,9(3,6-5,7)	3,2(2,8-4,1)	2,1(1,7-2,6)	1,9(1,8-2,0)	1,9(1,9-2,0)
P^a		0,563	0,137	0,051*	0,482	0,594
Атерогенный индекс ($P^b<0,001$; $P^c=0,002$)						
+279GG/ GA	57	5,1(4,3-5,7)	3,4(2,7-4,0)	2,2(2,0-2,6)	2,0(1,8-2,3)	1,9(1,6-2,1)
+279AA	5	4,8(3,6-5,1)	2,3(1,4-3,2)	1,6(0,8-1,9)	1,2(0,9-1,4)	1,3(1,0-1,4)
P^a		0,362	0,065	0,013*	0,658	0,970

^a – *P*-уровень критерия Манна-Уитни при сравнении показателей липидного обмена между генотипами *CETP* на каждом этапе лечения; ^b – *P*-уровень критерия Фридмана для оценки значимости изменений показателей липидного обмена в ходе гиполипидемической терапии для генотипов +279GG/ GA; *P*^c – тоже для генотипа +279AA; * - статистически значимые различия в показателях липидного обмена между генотипами *CETP* на каждом этапе лечения.

Затем нами проведена оценка влияния полиморфизма гена липопротеинлипазы (*LPL*) на эффективность лечения больных розувастатином. Наиболее ярко фенотипические эффекты изучаемого полиморфизма *LPL* на уровень показателей ЛО проявились при тестировании рецессивной модели, представленной ниже (таблица 2).

Таблица 2. Связь генотипов *LPL* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ишемической болезнью сердца

Генотипы <i>LPL</i>	N	Показатели липидного обмена, медиана (интерквартильный размах), ммоль/л				
		0 неделя	4 неделя	8 неделя	24 неделя	48 неделя
Общий холестерин ($P^b < 0,001$; $P^c = 0,091$)						
+495TT/TG	57	6,0(5,9-6,3)	6,6(5,9-7,2)	5,6(5,-6,0)	3,7(3,2-3,9)	3,7(3,6-3,9)
+495GG	2	7,3(6,5-8,0)	5,1(4,5-5,5)	4,0(3,8-4,1)	3,5(3,2-3,8)	3,3(3,0-3,6)
<i>P</i> ^a		0,057	0,011*	0,046*	0,399	0,154
Холестерин липопротеидов низкой плотности ($P^b < 0,001$; $P^c = 0,107$)						
+495TT/TG	57	4,1(3,9-4,5)	3,1(2,4-3,4)	1,8(1,8-1,9)	2,1(1,9-2,4)	1,7(1,4-2,0)
+495GG	2	4,4(4,6-6,2)	3,7(4,0-5,6)	3,1(1,8-4,2)	1,7(1,6-1,8)	1,5(1,3-1,9)
<i>P</i> ^a		0,066	0,027*	0,014*	0,070	0,052
Триглицериды ($P^b < 0,001$; $P^c = 0,111$)						
+495TT/TG	57	1,9(1,9-2,0)	1,9(1,8-2,1)	1,8(1,7-1,9)	1,6(1,4-1,7)	1,6(1,4-1,8)
+495GG	2	1,7(1,6-1,8)	1,6(1,56-1,7)	1,6(1,5-1,7)	1,6(1,4-1,7)	1,5(1,3-1,7)
<i>P</i> ^a		0,023*	0,035*	0,042*	0,079	0,088
Холестерин липопротеидов высокой плотности ($P^b = 0,043$; $P^c = 0,121$)						
+495TT/TG	57	0,9(0,8-0,9)	0,9(0,8-1,0)	1,0(0,9-1,1)	1,0(0,9-1,1)	1,1(1,0-1,1)
+495GG	2	1,0(0,9-1,1)	1,1(1,0-1,1)	1,1(1,1-1,2)	1,2(1,1-1,2)	1,2(1,1-1,2)
<i>P</i> ^a		0,066	0,005*	0,105	0,011*	0,023*
Холестерин не связанный с липопротеидами высокой плотности ($P^b < 0,001$; $P^c = 0,087$)						
+495TT/TG	57	5,1(4,8-5,4)	3,9(3,2-4,3)	2,7(2,6-2,8)	2,5(2,3-2,6)	2,4(2,1-2,5)
+495GG	2	6,4(5,6-7,2)	5,7(5,0-6,4)	4,6(4,0-5,2)	2,5(2,3-2,7)	2,3(2,0-2,5)
<i>P</i> ^a		0,049*	0,002*	0,005*	0,566	0,645
Атерогенный индекс ($P^b < 0,001$; $P^c = 0,095$)						
+495TT/TG	57	5,0(4,3-5,7)	3,2(2,6-3,8)	2,2(1,9-2,5)	1,9(1,7-2,1)	1,8(1,6-2,1)
+495GG	2	7,5(6,1-9,0)	6,8(5,6-8,1)	4,9(3,7-6,1)	2,6(2,5-2,6)	2,1(2,0-2,3)
<i>P</i> ^a		0,035*	0,005*	0,007*	0,011*	0,229

^a – *P*-уровень критерия Манна-Уитни при сравнении показателей липидного обмена между генотипами *LPL* на каждом этапе лечения; ^b – *P*-уровень критерия Фридмана для оценки значимости изменений показателей липидного обмена в ходе гиполипидемической терапии для генотипов +495TT/TG; *P*^c – тоже для генотипа +495GG; * - статистически значимые различия в показателях липидного обмена между генотипами *LPL* на каждом этапе лечения.

Полученные данные по оценке связи генотипов *LPL* с эффективностью гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС демонстрируют большую предрасположенность гомозигот +495GG к нарушению липидного обмена, за счет высоких базальных уровней атерогенных фракций: ОХС, ХС ЛНП, ХС не ЛВП и АИ, способствующих развитию и прогрессированию атеросклероза.

Помимо этого, отличалась и динамика изменений показателей ЛО на фоне терапии розувастатином у пациентов с генотипом +495GG в сравнении с другими генотипами *LPL*. Так, у гомозигот +495GG на 8 неделе терапии снижение уровня ХС ЛНП от базального уровня было менее отчетливым у пациентов с генотипом +495GG (-30%, $P=0,068$), чем у пациентов с генотипами +495ТТ и ТГ (-56%, $P<0,001$). Однако уже к 48 неделе степень снижения уровня ХС ЛНП относительно его базальной концентрации у пациентов с генотипом +495GG (-61%, $P=0,057$) была несколько выше, чем у носителей других генотипов *LPL* (-49%, $P<0,001$).

Концентрация ТГ у гомозигот +495GG была несколько ниже, чем у носителей других генотипов *LPL*, как до, так и после лечения розувастатином. Напротив, уровень ХС ЛВП у гомозигот +495GG был несколько выше, чем у пациентов с другими генотипами и его уровень фактически не изменялся в ходе гиполипидемической терапии. Влияние розувастатина на снижение уровня несвязанного с ЛВП холестерина было более отчетливым у гомозигот +495GG (-64%, $P=0,080$), чем у пациентов с генотипами +495ТТ и ТГ (-53%, $P<0,001$). Однако, этот эффект у гомозигот был достигнут только на 48 неделе терапии розувастатином, в то время как существенное снижение ХС не ЛВП у пациентов с генотипами +495ТТ и ТГ было достигнуто уже на 8 неделе гиполипидемической терапии (-47% $P<0,001$) в отличие от носителей гомозиготного генотипа +495GG (-28% $P=0,711$), у которых уровень данного параметра изначально был выше, чем у носителей других генотипов.

Хотя атерогенный индекс у пациентов с генотипом +495GG в сравнении с носителями других генотипов был выше, как до, так и после лечения розувастатином, степень снижения данного параметра, не смотря на ее медленную динамику, была более отчетливой у гомозигот +495GG (-72% $P=0,179$), чем у генотипов +495ТТ и ТГ (-64%, $P<0,001$).

Оценив вклад генов, вовлеченных в метаболизм липидов, в выраженность фармакологического ответа у больных ИБС с атерогенными ГЛП при монотерапии розувастатином 10мг/с, нами изучена зависимость между полиморфными вариантами генов, участвующих в патогенезе эндотелиальная дисфункция, на эффективность проводимой терапии.

В связи с этим, следующий этап исследования заключался в определении влияния полиморфизма гена NO-синтазы (*NOS3*) на эффективность монокомпонентной гиполипидемической терапии розувастатином 10мг/с у больных ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК с изолированной или сочетанной ГЛП. На основании полученных данных, полиморфные варианты *NOS3* не оказывали влияния на базальные уровни ЛП у пациентов с ИБС и атерогенными ГЛП, за исключением содержания ТГ ($P=0,054$). Однако, носительство генотипа -786СС приводило к резистентности используемого статина в качестве гиполипидемического средства, что проявилось меньшим снижением атерогенных показателей липид-транспортной системы.

Так, не было различий в базальном уровне ОХС у пациентов с различным генотипом *NOS3*, однако в ходе фармакологической коррекции нарушений липидного обмена у гомозигот -786СС этот показатель оставался высоким и снизился незначительно к 48 недели (-11,55%, $P=0,524$) на фоне лечения розувастатином у пациентов с ИБС и атерогенными ГЛП в сравнении с генотипом -786ТТ/ ТС, у которого снижение ОХС достигло 39% ($P<0,001$).

Помимо этого, отличалась и динамика изменений показателя ХС ЛНП, снижение которого у гомозигот -786СС было менее выраженным (-23%, $P=0,174$), чем у носителей генотипа -786ТТ/ ТС (-55%, $P<0,001$) во всех точках, включая 48 неделю исследования.

Описанные выше сдвиги, привели к большему снижению показателя АИ и ХС-нелВП у пациентов с генотипом -786ТТ и ТС, чем у гомозигот -786СС. Так уровень ХС-нелВП к 8 неделе исследования снизился незначительно у пациентов с генотипом -786СС (-12%, $P=0,078$), но к 48 неделе динамика показателя стала более отчетливой (-29,4%, $P=0,128$). В то время как у носителей аллельных вариантов -786ТТ и ТС прослеживалось выраженное снижение значений ХС-нелВП (-47,1%, $P<0,001$) к 8 неделе исследования, значительно замедлившееся к 48 неделе (-53%, $P<0,001$) (рисунок 20). АИ у пациентов с генотипом -786СС в сравнении с носителями других генотипов был выше до лечения розувастатином, и степень снижения данного параметра имела менее выраженную динамику к 48 неделе монокомпонентной гиполипидемической терапии (-58% $P=0,09$), чем у генотипов -786ТТ и ТС (-65%, $P<0,001$).

Выводы:

1. Носительство генотипа +279АА по полиморфизму *СЕТР*Taq1В ассоциируется с большой эффективностью розувастатина, в то время как носительство генотипов +495GG и -786СС по полиморфизмам *LPL*HindIII и *NOS3*-786Т> С соответственно могут определять резистентность к проводимой терапии,

2. Носительство генотипа DD по полиморфизму ACE I/D у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения с первичными атерогенными ГЛП ассоциировано с меньшей динамикой показателей качества жизни на фоне как моно- так и бикомпонентной гиполипидемической коррекции;

3. Выявленное влияние генотипов на эффективность различных схем гиполипидемической коррекции позволяет выработать индивидуальный дозовый режим фармакологического контроля изолированной и сочетанной гиперхолестеринемии у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения с первичными атерогенными ГЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2013: стат. сб. – М.: Росстат, 2013. – 543 с.
2. Дзвониская, В.Н. Влияние индивидуальных особенностей окислительного метаболизма и генетических факторов на эффект гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.06 / В.Н. Дзвониская. – Курск, 2011. – 22 с.
3. Оказание помощи при хронических состояниях. Взгляд с позиций системы здравоохранения / под ред. Ellen Nolte, Martin McKee; Всемирная организация здравоохранения, от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. – [Женева], 2011 – 256 с.
4. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / WHO. – Geneva, Switzerland, 2011. – 164 p.
5. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3375-3383.