

ПОЛИМОРФИЗМ RS247616 ГЕНА *СЕТР* У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, научный сотрудник УНИЛ «Новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению» института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: hazova_elena@mail.ru

БУЛАШОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: boulashova@yandex.ru

ВАЛЕЕВА ЕЛЕНА ВАЛЕРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-7080-3878; Scopus Author ID: 57195580617; Researcher ID W-8036-2019; RSCI Author ID 903881; канд. биол. наук, с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: vevaleeva@ya.ru

МАЛКОВА МАРИЯ ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-1368-2915 RSCI Author ID 804329, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зав. отделением функциональной диагностики ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. М. Чуйкова, 54, e-mail: marimalk@yandex.ru

Реферат. Введение. Дислипидемия – один из модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, а наиболее изученный класс препаратов, значительно снижающий кардиоваскулярную смертность во всех возрастных группах – статины. Эффективность применения липидснижающих препаратов обусловлена рядом факторов, в том числе генетической детерминированностью. Полиморфизм rs247616 гена *СЕТР*, кодирующего переносчика эфира холестерина, ассоциирован с изменением уровня липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови.

Цель – провести анализ клинических параметров и эффективности липидснижающей терапии у пациентов стабильного течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с учетом полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*. **Материал и методы исследования.** Обследовано 517 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза обоего пола в возрасте 66,4±10,4 г. Группа популяционного генетического контроля – 118 условно здоровых лиц. Анализировались частота встречаемости генотипов полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, клинические характеристики, частота применения статинов, диапазон доз, достижение целевых показателей обмена липидов, в том числе с учетом генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*.

Результаты и их обсуждение: Статины получали 28,8% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (в минимальной дозировке – 42,3%, в средне-терапевтической – 35,6%). Частота встречаемости генотипа ТТ и аллели Т полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью превышала групп контроля (13,2% и 10,2%, p=0,026, 35% и 26,7%, p=0,014). Определен протективный эффект СС-генотипа (СС против СТ+ТТ) в отношении развития хронической сердечной недостаточности (OR=0,57, 95%ДИ:0,38-0,86). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* по сравнению с носителями аллели Т (СТ+ТТ) наблюдался меньший уровень липопротеидов высокой плотности (1,12±0,37 и 1,25±0,37 ммоль/л, p=0,012). Доля лиц с уровнем общего холестерина <4,5 ммоль/л (33,3%, 29,7%, 37,5%) и триглицеридов <1,7 ммоль/л (36,5%, 25%, 37,5%) не различалась в генотипах СС, СТ и ТТ соответственно. Выявлена тенденция увеличения доли носителей аллели Т и генотипа ТТ с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л (30,8%, 45,5%, 50%) и холестерина, не содержащего липопротеиды высокой плотности <2,6 ммоль/л – 29,4%, 31,2%, 50%. **Выводы.** Эффективность терапии статинами низкая: уровень общего холестерина <4,5 ммоль/л был у 38,1% пациентов, холестерина липопротеидов низкой плотности <1,8 ммоль/л – 11%, триглицеридов <1,7 ммоль/л – 50,6%, холестерина, не содержащего липопротеиды высокой плотности <2,6 ммоль/л – 12,2% пациентов. Определен протективный эффект СС-генотипа в отношении развития хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм rs247616, ген *СЕТР*, липидный спектр, эффективность статинов.

Для ссылки: Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В., Малкова М.И. Полиморфизм rs247616 гена *СЕТР* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца: особенности липидного обмена и эффективности терапии статинами // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 6. – С. 67–77. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(6).67-77.

CETP RS247616 POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CORONARY HEART DISEASE: TRAITS OF LIPID METABOLISM AND EFFECTIVENESS OF STATIN THERAPY

KHAZOVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Researcher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S.S.Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Scientific Officer at the Academic and Research Laboratory – Emerging Vocational Competencies in Health Protection of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya Str., 420008 Kazan, Russia, e-mail: hazova_elena@mail.ru (correspondence author)

BULASHOVA OLGA V., ORCID ID: 0000-0002-7228-5848; Scopus Author ID: 6507198087, RSCI Author ID 46110692, Dr. sc. med., Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: boulashova@yandex.ru

VALEEVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0001-7080-3878; Scopus Author ID: 57195580617; Researcher ID W-8036-2019; RSCI Author ID 903881; Cand. sc. biol., Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: vevaleeva@ya.ru

MALKOVA MARIA I., ORCID ID: 0000-0002-1368-2915, RSCI Author ID 804329 Cand. sc. med., Assistant Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Head of the Department of Functional Diagnostics, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: marimalk@yandex.ru

Abstract. Introduction. Dyslipidemia is a modifiable risk factor for cardiovascular complications in patients with chronic ischemia-induced heart failure. Being the best-known class of drugs, statins effectively reduce cardiovascular mortality in all age groups. Effectiveness of using lipid-lowering drugs is determined by some factors, including genetic ones. Polymorphism rs247616 of the *CETP* (cholesterol ester transfer protein) gene is associated with changing high-density lipoprotein levels in blood serum. **Aim.** To analyze the clinical parameters and effectiveness of lipid-lowering therapy in stable chronic ischemia-induced heart failure patients with the rs247616 polymorphism of the *CETP* gene. **Materials and Methods.** We examined 517 patients with chronic ischemia-induced heart failure, aged 66.4±10.4 years, of both sexes. A genetic control of 118 conditionally healthy individuals was included. We analyzed the allele frequency of the *CETP*rs247616 occurrences, clinical characteristics, statin administration frequency, dose range, and achieving the lipid metabolism goals, including in relation to the genotype. **Results and Discussion.** Statins were prescribed to 28.8% of patients with chronic heart failure, with 42.3% receiving the minimum dosage and 35.6% receiving the average therapeutic dosage. Frequency of TT-genotype and T allele of the *CETP* rs247616 was higher in patients with chronic heart failure compared with controls (13.2% and 10.2%, p=0.026, 35% and 26.7%, p=0.014). It was found that CC-genotype has a protective effect against the development of chronic heart failure (CC vs CT+TT, OR=0.57, 95%CI:0.38-0.86). In patients with CC-genotype chronic heart failure, a lower level of high-density lipoproteins was observed (1.12±0.37 and 1.25±0.37 mmol/l, p=0.012), as compared to the carriers of T allele (CT+TT). Percentage of individuals with total cholesterol levels below 4.5 mmol/l (33.3%, 29.7%, and 37.5%) and triglyceride levels < 1.7 mmol/l (36.5%, 25%, and 37.5%) did not differ between CC-, CT-, and TT-genotypes, respectively. There is a trend towards an increase in the proportion of the carriers of T allele and TT-genotype with low-density lipoprotein levels < 1.8 mmol/l (30.8%, 45.5%, and 50%) and non-high-density lipoproteins levels < 2.6 mmol/l (29.4%, 31.2%, and 50%). **Conclusions.** Effectiveness of statin therapy is low: 38.1% of patients had the total cholesterol levels < 4.5 mmol/l, 11% had low-density lipoprotein levels < 1.8 mmol/l, 50.6% had triglyceride levels < 1.7 mmol/l, and 12.2% of patients had non-high-density lipoprotein levels < 2.6 mmol/l. Protective effect of CC-genotype was found regarding the genesis of chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, rs247616 polymorphism, *CETP* gene, lipid spectrum, statin efficacy.

For reference: Khazova EV., Bulashova OV., Valeeva EV., Malkova MI. *CETP* rs247616 polymorphism in patients with chronic heart failure and coronary heart disease: Traits of lipid metabolism and effectiveness of statin therapy. Bulletin of contemporary clinical medicine. 2023; 16.(6): 67-77. DOI: 10.20969 / VSKM.2023.16 (6).67-77.

Введение. Фенотип атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) характеризуется сложным механизмом формирования вследствие взаимодействия ряда факторов риска, в том числе генетических и иммунологических. Клинически значимыми немодифицируемыми факторами риска развития АССЗ признают пожилой или старческий возраст, пол, отягощённый семейный анамнез, этнические и генетические особенности [1]. К модифицируемым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений при АССЗ причисляют: низкий комплаинс к терапии, наличие сопутствующей патологии, нарушения липидного обмена (наследственную гиперхолестеринемию, повышение уровня триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов, не относящихся к фракции высокой плотности (ХС-н-ЛВП)), снижение уровня холестерина липопроте-

идов высокой плотности (ХС-ЛВП)), табакокурение, артериальную гипертензию и гиподинамию, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа (СД 2).

Актуальной остается проблема эффективного применения липидснижающих препаратов. Ward N.C. и соавт. (2019) сообщают о больших индивидуальных различиях в снижении концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и возникновении нежелательных лекарственных реакций при лечении статинами [2]. Одним из путей повышения эффективности статинотерапии считают пациент-ориентированный подход к выбору препарата, режиму дозирования с учетом фактора, влияющего на фармакологический ответ. На оценку индивидуальных различий в реакции на лечение статинами, как с точки зрения снижения уровня ХС-ЛНП, так и с точки зрения клинических результатов

направлены фармакогенетические исследования [3, 4]. Считается, что фармакологический ответ генетически детерминирован на 50%, в связи с этим для повышения эффективности липидснижающей терапии целесообразным представляется учитывать генетический профиль пациента. Представляет интерес ген, кодирующего холестерина переносчика эфира (*CE7P*), полиморфизм которого может изменить транскрипцию и экспрессию *CE7P*, тем самым влияя на концентрацию ХС-ЛВП в сыворотке крови [5].

Ген *CE7P*, расположен на хромосоме 16q21 и включает в себя 15 интронов и 16 экзонов [6], и состоит из 25 т.п.н. [7]. Ген *CE7P* кодирует ключевой белок плазмы, опосредующий перенос этерифицированного холестерина из липопротеидов высокой плотности в частицы, содержащие аполипопротеин В в обмен на триглицериды (ТГ) [8, 9]. В гене *CE7P* идентифицировано свыше 700 полиморфных участков. Полиморфизм rs247616, расположенный в промоторной области гена *CE7P* связан с динамикой экспрессии мРНК *CE7P* в печени человека и изменением концентрации ХС-ЛВП [10, 11]. Частота аллели Т полиморфизма rs247616 гена *CE7P* в европейской популяции составляет 32% [12]. В целом минорная аллель Т снижает экспрессию *CE7P* в большинстве или во всех тканях, однако величина эффекта может различаться между тканями [11].

По данным исследования Oh S.W. и соавт. (2020) в корейской популяции полиморфизм rs247616 гена *CE7P* один из 14 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с низким уровнем ХС-ЛВП (< 40 мг/дл для мужчин и < 50 мг/дл для женщин) [13]. В ряде работ показана связь аллели Т полиморфизма rs247616 гена *CE7P* со снижением экспрессии белка *CE7P* и увеличением ХС-ЛВП у представителей европеоидной расы [10, 11].

Эффект генетической изменчивости полиморфизма rs247616 гена *CE7P* на концентрацию циркулирующих липидов оценивался в Нидерландском исследовании эпидемиологии ожирения (NEO – The Netherlands Epidemiology of Obesity study) и Глобальном консорциуме по генетике липидного обмена (Global Lipids Genetics Consortium). Повышение уровня *CE7P* в сыворотке составило 0,32 (0,02) мкг/мл у носителей аллели С полиморфизма rs247616. По данным исследования NEO каждая аллель С полиморфизма rs247616 гена *CE7P* снижала уровень ХС-ЛВП на 0,09 ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ): -0,11-0,9, $p=1,18 \times 10^{-36}$). В исследовании Global Lipids Genetics Consortium продемонстрировано у носителей аллели С полиморфизма rs247616 гена *CE7P* снижение в сыворотке крови общего холестерина на 0,05 ммоль/л (ДИ: -0,06-0,04, $p=4,47 \times 10^{-12}$), ХС-ЛВП на 0,24 ммоль/л (95% ДИ: -0,24-0,25, $p=0$), повышение концентрации ХС-ЛНП на 0,05 ммоль/л (95% ДИ: 0,05-0,06, $p=2,57 \times 10^{-37}$), ТГ на 0,04 ммоль/л (95% ДИ: 0,03-0,05, $p=1,12 \times 10^{-25}$) [14]. Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) показало, что полиморфизм rs247616 гена *CE7P* является локусом количественного признака уровня ХС-ЛВП ($p=9,7 \times 10^{-24}$) [15]. Каждая минорная аллель Т полиморфизма rs247616 гена *CE7P* неза-

висимо связан с значительным увеличением ХС-ЛВП (<0,1 ммоль/л аллель Т, $p=0,00033$) [10].

Borggreve S.E. и соавт (2006) сообщают, что варианты гена *CE7P* могут влиять на коронарный риск через механизмы, не связанные с уровнем ХС-ЛВП [16]. По данным проспективного лонгитюдного когортного исследования REGARDS взрослых американцев европейского и афроамериканского происхождения в возрасте 45 лет и старше полиморфизм rs247616 гена *CE7P*, был связан с ХС-ЛВП ($p=4,9 \times 10^{-19}$) у афроамериканцев. Кроме того, была показана связь полиморфизма rs247616 гена *CE7P* с Фремингемской оценкой риска сердечно-сосудистых заболеваний (Fram_CHD: риск коронарной смерти или инфаркта миокарда (ИМ) в течение 10 лет ($p=3,8 \times 10^{-9}$) [17].

В мета-анализе полногеномных ассоциативных исследований повышения уровня ХС-ЛВП, индуцированного статинами наиболее значимым был полиморфизм rs247616 гена *CE7P* (MAF=0,324; $\beta=0,011$; SE =0,002; $p=5,95 \times 10^{-10}$). Авторы заключают, что носители минорной аллели Т реагируют на статины с увеличением на 1,1% ($\approx 0,046$ ммоль/л) уровня ХС-ЛВП по сравнению с лицами, не являющимися носителями [18].

Цель исследования. Провести анализ клинических параметров и эффективности липидснижающей терапии у пациентов стабильного течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии с учетом полиморфизма rs247616 гена *CE7P*.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 517 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (271 мужчин и 246 женщины) и ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрасте $66,4 \pm 10,4$ г. Артериальная гипертензия была у 95% мужчин и 96,7% женщин с ХСН. Группа популяционного генетического контроля была предоставлена центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и включала 118 условно здоровых лиц (57 мужчин, 61 женщин), соответствующих этнически пациентам с ХСН. ДНК, выделяли из лейкоцитов (АмплиПрайм-Сорб-В, РФ), генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) по полиморфному локусу rs247616 гена *CE7P* с использованием коммерческих реагентов (ТестГен, РФ).

До начала исследования все пациенты добровольно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании, одобренным локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Диагноз ХСН выставлялся согласно критериям Российских клинических рекомендаций по сердечной недостаточности. Функциональный класс (ФК) ХСН по NYHA верифицировался с учетом результата теста 6-минутной ходьбы. Основные параметры миокарда оценивались при эхокардиоскопии. При фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\geq 50\%$ диагностировалась сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СнСФВ), при ФВ ЛЖ в диапазоне 40-49% – умеренно сниженной (СНу/

сФВ), при ФВ ЛЖ <40% – низкой (СНнФВ) [19]. В рамках рутинной клинической практики в ГАУЗ ГКБ№7 г. Казани у пациентов, включенных в исследование определялись следующие параметры крови: уровень гемоглобина; липидный спектр с расчетом уровня ХС-ЛНП (в ммоль/л) по формуле Фридвальда: $\text{ХС-ЛНП} = \text{общий холестерин (ОХС)} - (\text{ХС-ЛВП} + \text{ТГ}/2,2)$, при уровне ТГ $\geq 2,3$ ммоль/л – значение холестерина, не содержащего липопротеины высокой плотности (ХС-нелВП): $\text{ХС-нелВП} = \text{ОХС} - \text{ХС-ЛВП}$ [20], глюкоза натощак, креатинин крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Jamovi (version 2.3.16) [Computer Software] (2022). В зависимости от вида распределения описательная статистика представлена в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD) либо медианы (Me), 25 и 75 перцентиля (25;75%). При непараметрическом распределении количественные показатели 2-х групп, сравнивали с использованием критерия Манна-Уитни, 3-х групп – используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В качестве *post hoc* теста использовался HSD-критерий Тьюки. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 – точный критерий Фишера. Результаты генотипирования случайной группы пациентов с ХСН и группы популяционного контроля тестировали на равновесие Харди-Вайнберга с применением точного теста Фишера программы Excel. Рассчитывали отношение шансов odds ratio (OR) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Межгрупповые различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Причиной формирования ХСН всех включенных в исследование пациентов, была ИБС, в том числе в сочетании с артериальной гипертензией у 426 (82,3%) пациентов. Длительность ХСН была вариabельна, ее медиана составила 8 [5;10] г. Данные о перенесенном ИМ получены у 45,1% пациентов с ХСН. Достаточно часто встречалась та или иная форма фибрилляция предсердий – 138 (26,7%), мозговой инсульт (МИ) на момент включения в исследование перенесли 42 (8,1%) пациента. Значимый вклад в развитие ХСН внес СД 2 типа, сопутствующий 114 (21,8%) обследованным на момент включения в исследование. Анамнестические данные свидетельствуют об отягощенной по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственности у 193 (37,3%) пациентов, табакокурении у 86 (16,6%), перенесенных коронарных вмешательствах у 70 (13,5%) пациентов. Коморбидность ХСН и хронической болезни почек (ХБП) была у 22% пациентов, ХСН и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – у 21,8% пациентов. Пациенты чаще были II и III ФК (37,3% и 45,1%), реже IV и I ФК ХСН (14,7% и 2,9% соответственно). У большинства пациентов (67%) сократительная функция миокарда левого желудочка была сохранна, у 19% пациентов диагностировалось умеренное снижение ФВ ЛЖ, у 14% пациентов ФВ ЛЖ не превышала 40%.

Анализ параметров липидограммы пациентов с ХСН определил уровень ОХС более 4,5 ммоль/л у 66,4% пациентов (74,2% женщин и 63,1% мужчин, $\chi^2=7,0$, $p=0,008$), уровень ХС-ЛНП превышал 1,8 ммоль/л у 88,8% пациентов (88,6% женщин и 88,9% мужчин, $p=0,937$), гипертриглицеридемия ($>1,7$ ммоль/л) была у 43,7% пациентов (58,3% женщин и 34,2% мужчин, $\chi^2=14,9$, $p<0,001$). Сочетание уровня ХС-ЛНП $>1,8$ ммоль/л и гипертриглицеридемии наблюдалось у 100 (40,2%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 79 (30,7%) пациентов. Дислипидемия по трем показателям: ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ выявлена у 34 (13,7%) пациентов с ХСН.

Сравнение параметров липидограммы в возрастном аспекте выявило превышение уровня ОХС 4,5 ммоль/л с равной частотой 67,4% у лиц моложе 60 лет и в возрасте 60-75 лет, и у 71,7% пациентов старше 75 лет. Доля лиц с гипертриглицеридемией уменьшалась с увеличением возраста: <60 (54,9%), 60-75 лет (41%), >75 лет (38,2%), тогда как доля лиц с уровнем ХС-ЛНП $>1,8$ ммоль/л не изменялась: <60 (88,4%), 60-75 лет (89,5%), >75 лет (87,5%).

Наблюдалась тенденция уменьшения доли лиц с уровнем ОХС $>4,5$ ммоль/л и ХС-ЛНП $>1,8$ ммоль/л по мере увеличения ФК ХСН соответственно: I ФК (93,3% и 100%), II ФК (76,2% и 92,3%), III ФК (66,4% и 89,4%), IV ФК (50,7% и 82,5%). Гипертриглицеридемия выявлена у каждого второго пациента I и II ФК (50% и 48,9%), несколько реже у лиц III и IV ФК ХСН (39,4% и 44,1%).

Анализ медикаментозной терапии на момент включения в исследование выявил отсутствие таковой у 19,1% пациентов. Базисная терапия до госпитализации включала: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 49,6% пациентов, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 17,4%, β -адреноблокаторы (БАБ) – 48,7%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) – 13,9% пациентов с ХСН (табл. 1). Несколько реже пациенты в лечении ХСН использовали антагонисты кальция (22,7%), антиагреганты (35%) и диуретики (34,6%). Сердечные гликозиды применяли 8,9% пациентов, нитраты – 15,7%. На липидснижающей терапии статинами не менее 1 года находились 28,8% пациентов.

На монотерапии препаратами первой линии находились 16,2% пациентов, в том числе иАПФ – 10,2%, БРА – 2,7%, БАБ – 3,3%. Комбинированную терапию из 2-х препаратов получали 128 пациентов (24,7%), из 3-х – 115 пациентов (22,2%), из 4-х – 59 пациентов (11,4%), из 5-ти препаратов – 8 пациентов (1,5%).

Структура липидснижающей терапии была следующей: симвастатин – 8 пациентов, аторвастатин – 96, розувастатин – 12, затруднились назвать наименование и дозу статина 32 пациента (табл. 2). Пациентов, принимающих гиполипидемические препараты других фармакологических групп, в том числе в комбинации с статинами не было.

В минимальной дозировке (10 мг симвастатина/аторвастатина, 5 мг розувастатина) принимали 42,9% пациентов (33,3% мужчин и 53,5% женщин, $p=0,01$), в средне-терапевтической (20-40 мг симва-

Медикаментозная терапия пациентов с ХСН

Table 1

Drug therapy of patients with CHF

Группа препаратов	Всего (n=517)		мужчины (n=270)		женщины (n=247)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ингибиторы АПФ	257	49,6	128	47,4	129	52,3
БРА	90	17,4	37	13,7	53	21,5
АМКР	72	13,9%	34	12,6	38	15,4
Бета-адреноблокаторы	252	48,7	129	47,8	123	49,8
Диуретики	179	34,6	83	30,7	96	38,8
Антагонисты кальция	118	22,7	65	24,1	53	21,5
Нитраты	81	15,7	43	16	38	15,4
Сердечные гликозиды	46	8,9	18	6,7	28	11,3
Антиагреганты	181	35	93	34,4	88	35,6
Статины	149	28,8	78	28,9	71	28,7

Таблица 2

Структура липидснижающей терапии и ее дозировок у пациентов с ХСН

Table 2

Structure of lipid-lowering therapy and its dosages in patients with CHF

Липидснижающая терапия	Всего (n=517)		мужчины (n=270)		женщины (n=247)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не принимают статины	368	71,2	192	71,1	176	71,3
Принимают статины, всего	149	28,8	78	28,9	71	28,7
Не помнят название/дозу статина	32	6,2	21	7,8	11	4,5
Минимальные дозы статина	64	12,2	26	9,6	38	15,4
Средне-терапевтические дозы статинов	53	10,3	31	11,5	22	8,9

статины/аторвастатина, 10-20 мг розувастатина) – 35,6% (39,7% мужчин и 30,9% женщин, $p=0,26$) пациентов. Обращает внимание отсутствие в данном исследовании пациентов, принимающих статины в максимальной дозе (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина). Исследование липидснижающей терапии в возрастном аспекте показало, что статины принимали 31,8% пациентов моложе 60 лет, 29,3% пациентов в возрасте 60-75 лет, и 23,8% пациентов старше 75 лет. Доля пациентов, принимающих статины в минимальной дозировке не различалась в анализируемых возрастных периодах: <60 лет – 9,4%, 60-75 лет – 14,3%, >75 лет – 11,4%. Выявлена тенденция уменьшения доли пациентов с ХСН, принимающих статины в средней дозировке с увеличением возраста: <60, 60-75, >75 лет (14,5%, 10,3% и 4,8% соответственно). Частота приема статина с учетом I-IV ФК ХСН: I ФК – 20%, II ФК – 27,6%, III ФК – 25,7%, IV ФК – 43,4%. В минимальной и средней дозировке статины принимали соответственно: I ФК – 0 и 20%, II ФК – 13% и 8,9%, III ФК – 8,6% и 11,6%, IV ФК – 25% и 7,9%.

Статинотерапию получали 27,6% пациентов с СНсФВ, 39,1% пациентов с СНу/сФВ и 23,5% пациентов с СНнФВ, в том числе в минимальной и средней дозировке: СНсФВ (12% и 10,2%), СНу/сФВ (16,3% и 14,1%), СНнФВ (8,8% и 5,9%).

Среди пациентов с ХСН, не принимающих статины уровень ОХС <4,5 ммоль/л был у 31,8%, ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 9,7%, ТГ <1,7 ммоль/л – 59,1%,

уровень ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 11,6% обследованных.

Анализ достижения целевых значений параметров липидограммы обследованных, находящихся на липидснижающей терапии демонстрирует низкую эффективность проводимой терапии: ОХС <4,5 ммоль/л – 38,1%, ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 11%, ТГ <1,7 ммоль/л – 50,6%, уровень ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 12,2%. При приеме статина уровень ХС-ЛНП более 1,8 ммоль/л сохранялся у 76 (87,4%) пациентов, в т.ч. в сочетании с повышением ТГ – у 38 (45,7%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 27 (32,5%) пациентов. Изменение трех параметров липидограммы (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) было выявлено у 15 пациентов (18,1%) пациентов с ХСН.

Доля лиц достигших целевых значений сопоставима у лиц, принимающих статины в минимальной и средне-терапевтической дозировке (табл. 3).

На следующем этапе исследования было проведено генотипирование полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, кодирующего ключевой белок плазмы, опосредующий перенос этерифицированного ХС-ЛВП в частицы, содержащие аполипопротеин В в обмен на триглицериды. Аллели и генотипы в группах исследования и генетического контроля соответствовали теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,6$, $p=0,43$ и $\chi^2=2,85$, $p=0,09$). Генотипы полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* распределились следующим образом: в группе исследования СС – 42,8%, СТ – 43,9%, ТТ – 13,2%,

в группе сравнения СС – 56,8%, СТ – 33,1%, ТТ – 10,2%. Определена высокая частота встречаемости генотипа ТТ и аллели Т у пациентов с ХСН, чем в группе сравнения (13,2% и 10,2% $\chi^2=7,32$, $p=0,026$

и 35% и 26,7%, $\chi^2=6,07$, $p=0,014$) (табл. 4). Анализ доминантной модели наследования (СС против СТ+ТТ) демонстрирует протективный эффект в отношении развития ХСН у пациентов СС-генотипа

Таблица 3

Показатели липидного спектра у пациентов с ХСН ишемического генеза с учетом липидснижающей терапии

Table 3

Lipid spectrum parameters in patients with ischemia-induced CHF, considering lipid-lowering therapy

Липидснижающая терапия	ХС-ЛНП, ммоль/л		ХС-нелВП, ммоль/л		ТГ, ммоль/л		ОХС, ммоль/л	
	< 1,8	> 1,8	< 2,6	> 2,6	< 1,7	> 1,7	< 4,5	> 4,5
Всего, абс. (%)	25 (10,1%)	222 (89,9%)	35 (11,8%)	261 (88,2%)	143 (56,3%)	111 (43,7%)	167 (33,6%)	330 (66,4%)
Не принимают статины, абс. (%)	16 (9,7%)	149 (90,3%)	23 (11,6%)	175 (88,4%)	101 (59,1%)	70 (40,9%)	114 (31,8%)	244 (68,2%)
Принимают статины всего, абс. (%)	9 (11%)	73 (89%)	12 (12,2%)	86 (87,8%)	42 (50,6%)	41 (49,4%)	53 (38,1%)	86 (61,9%)
Не помнят название статина и дозировку, абс. (%)	2 (8%)	23 (92%)	3 (11,5%)	23 (88,5%)	10 (41,7%)	14 (58,3%)	17 (54,8%)	14 (45,2%)
Минимальные дозы, абс. (%)	4 (12,1%)	29 (87,9%)	5 (11,1%)	40 (88,9%)	17 (50%)	17 (50%)	14 (24,6%)	43 (75,4%)
Средне-терапевтические дозы, абс. (%)	7 (12,3%)	50 (87,7%)	9 (12,5%)	63 (87,5%)	32 (54,2%)	27 (45,8%)	36 (33,3%)	72 (67,7%)

Таблица 4

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs247616 гена CETP у пациентов с ХСН и группы контроля

Table 4

Frequency of alleles and genotypes of the CETP rs247616 polymorphism in patients with CHF and in the controls

Группы	Модель наследования	Генотипы и аллели CETP rs247616	Группа исследования		Группа контроля		χ^2 (df=1)	P
			n=446	%	n=118	%		
Все пациенты	кодоминантная	СС	191	42,8	67	56,8	7,32	0,026
		СТ	196	43,9	39	33,1		
		ТТ	59	13,2	12	10,2		
	аллельная	С	578	65	173	73,3	6,07	0,014
		Т	314	35	63	26,7		
	доминантная	СС	191	42,8	67	56,8	7,32	0,007
		СТ+ТТ	255	57,2	51	43,2		
рецессивная	ТТ	59	13,2	12	10,2	0,92	0,34	
	СС+СТ	378	84,8	106	89,8			
Мужчины	кодоминантная	СС	100	42,5	28	49,1	0,87	0,647
		СТ	104	44,3	23	40,4		
		ТТ	31	13,2	6	10,5		
	аллельная	С	304	65	79	69,3	0,86	0,35
		Т	166	35	35	30,7		
	доминантная	СС	100	42,5	28	49,1	0,8	0,37
		СТ+ТТ	135	57,5	29	50,9		
рецессивная	ТТ	31	13,2	6	10,5	0,29	0,58	
	СС+СТ	204	86,8	51	89,5			
Женщины	кодоминантная	СС	91	43,1	39	63,9	8,33	0,016
		СТ	92	43,6	16	26,2		
		ТТ	28	13,3	6	9,8		
	аллельная	С	274	65	94	77	6,35	0,011
		Т	148	35	28	23		
	доминантная	СС	91	43,1	39	63,9	8,21	0,004
		СТ+ТТ	120	56,9	22	36,1		
рецессивная	ТТ	28	13,3	6	9,8	0,51	0,47	
	СС+СТ	183	86,7	55	90,2			

Примечание: *жирным текстом отмечены значимые различия между группами, df = 1 – степень свободы для анализа частот генотипов, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий

(OR=0,57, 95%ДИ:0,38-0,86). Дифференцированный анализ у мужчин и женщин подтвердил протективный в отношении развития ХСН эффект СС-генотипа только для женщин (OR=0,43, 95%ДИ:0,23-0,77).

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов у пациентов с ХСН в зависимости от наличия коморбидного состояния (ХБП, ХОБЛ, СД) не выявил различий по анализируемым моделям наследования (кодминантная, доминантная, рецессивная). Пациенты с ХСН не имели различий по распространённости факторов риска, клиническим параметрам по анализируемым трем моделям наследования полиморфного варианта гена *CETP* (rs247616). Пациенты СС, СТ и ТТ генотипов не различались по величине ФВ ЛЖ и структурно-функциональным параметрам сердца.

При сравнении параметров липидного спектра по генотипам полиморфизма rs247616 гена *CETP* в доминантной модели наследования у пациентов с ХСН СС-генотипа по сравнению с носителями аллели Т (СТ+ТТ-генотипы) выявлен меньший уровень ХС-ЛВП (1,12±0,37 и 1,25±0,37 ммоль/л, p=0,012) (табл. 5).

Анализ гиполипидемической терапии у пациентов с ХСН ишемического генеза с учетом генотипа

полиморфизма rs247616 гена *CETP* показал, что пациенты СС-генотипа в 1,5 раза чаще находились на терапии низкими дозами статинов. Носители аллели Т с равной частотой принимали статин в минимальной и средне-терапевтической дозировке (табл. 6).

Проведено сравнение достижения целевых значений липидного спектра крови пациентов с ХСН с учетом генотипа (табл. 7).

У 65,2% пациентов с ХСН СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *CETP* уровень ОХС превышал 4,5 ммоль/л, у 86,6 % – уровень ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л, у 45,8% ТГ >1,7 ммоль/л. Среди пациентов с ХСН СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *CETP*, принимающих статинов уровень ОХС>4,5 ммоль/л сохранялся у 33,1% пациентов, ТГ >1,7 ммоль/л – 38,6%, ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л у 39,3% пациентов. Сочетание повышенного уровня ХС-ЛНП (>1,8 ммоль/л) и ТГ(>1,7 ммоль/л) наблюдалось у 39 (41,5%) пациентов, повышения ХС-ЛНП и снижения ХС-ЛВП – у 31 (31,97%) пациентов. Комбинированное изменение трех показателей липидного спектра крови: ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ характеризовало 16 (17%) пациентов с ХСН СС-генотипа. Целевые значения параметров липидного профиля при СС-генотипе достигнуты при приеме статина в

Таблица 5

Показатели крови пациентов с ХСН с различными генотипами полиморфизма rs247616 гена *CETP* в доминантной и рецессивной моделях наследования

Table 5

Blood parameters of CHF patients with different genotypes of the *CETP* rs247616 polymorphism in dominant and recessive inheritance models

Показатель	полиморфизм rs247616 гена <i>CETP</i>				p
	СС (n=191)	СС+СТ (n=371)	СТ+ТТ (n=248)	ТТ (n=59)	
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,03±1,30	5,12±1,36	5,23±1,39	5,32±1,34	p ₁₋₃ =0,407 p ₂₋₄ =0,453
Триглицериды, ммоль/л, Me [25;75%]	1,5 [1,17;2,31]	1,49 [1,1;2,26]	1,49 [1,03;2,9]	1,67 [1,04;2,26]	p ₁₋₃ =0,446 p ₂₋₄ =0,775
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,12±0,37	1,18±0,38	1,25±0,38	1,27±0,37	p₁₋₃=0,012 p ₂₋₄ =0,316
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,23±1,15	3,23±1,27	3,26±1,32	3,35±1,16	p ₁₋₃ =0,849 p ₂₋₄ =0,496
ХС-нЛВП, ммоль/л, M±SD	4,12±1,26	4,1±1,35	4,15±1,43	4,37±1,4	p ₁₋₃ =0,851 p ₂₋₄ =0,365

Примечание: жирным текстом отмечены значимые различия между группами, p₁₋₃ доминантная модель (СС против СТ+ТТ), p₂₋₄ рецессивная модель (ТТ против СС+СТ)

ОХС – общий холестерин, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ХС-нЛВП – холестерин, не связанный с ЛВП

Таблица 6

Структура и дозы липидснижающей терапии у пациентов с ХСН с учетом полиморфизма rs247616 гена *CETP*

Table 6

Structure and doses of lipid-lowering therapy in patients with CHF, considering the *CETP* rs247616 polymorphism

Липидснижающая терапия	Всего		полиморфизм rs247616 гена <i>CETP</i>					
			СС (n=191)		СТ (n=196)		ТТ (n=58)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не принимают статин	314	70,6	127	66,5	146	74,5	41	70,7
Принимают статин	131	29,4	64	33,5	50	25,5	17	29,3
Не помнят название статина	27	6,1	14	7,3	12	6,1	1	1,7
Минимальные дозы статина	58	13	30	15,7	20	10,2	8	13,8
Средне-терапевтические дозы статина	46	10,3	20	10,5	18	9,2	8	13,8

Показатели липидного спектра у пациентов с ХСН ишемического генеза с учетом липидснижающей терапии и генотипа полиморфизма rs247616 гена CETP

Lipid spectrum parameters in patients with ischemia-induced CHF, considering lipid-lowering therapy and the CETP rs247616 polymorphism genotype

СС-генотип (n=181)

Липидснижающая терапия	ХС-ЛНП (n=97)		ХС-нелВП (n=114)		ТГ (n=96)		ОХС (n=181)	
	<1,8 ммоль/л	>1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	>2,6 ммоль/л	<1,7 ммоль/л	>1,7 ммоль/л	<4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Всего, абс (%)	13 (13,4%)	84 (86,6%)	17 (14,9%)	97 (85,1%)	52 (54,2%)	44 (45,8%)	63 (34,8%)	118 (65,2%)
Не принимают статин, абс (%)	9 (69,2%)	51 (60,7%)	12 (70,6%)	57 (58,8%)	33 (63,5%)	27 (61,4%)	42 (66,7%)	79 (66,9%)
Принимают статин	4 (30,8%)	33 (39,3%)	5 (29,4%)	40 (41,2%)	19 (36,5%)	17 (38,6%)	21 (33,3%)	39 (33,1%)
Не помнят название статина, абс (%)	1 (7,7%)	12 (14,3%)	2 (11,8%)	11 (11,3%)	7 (13,5%)	6 (13,6%)	7 (11,1%)	7 (5,9%)
Минимальные дозы, абс (%)	1 (7,7%)	14 (16,7%)	1 (5,9%)	22 (22,7%)	7 (13,5%)	8 (18,2%)	6 (9,5%)	22 (18,6%)
Средне-терапевтические дозы, абс (%)	2 (15,4%)	7 (8,3%)	2 (11,8%)	7 (7,2%)	5 (9,6%)	3 (6,8%)	8 (12,7%)	10 (8,5%)

СТ-генотип (n=191)

Группа препаратов	ХС-ЛНП (n=100)		ХС-нелВП (n=121)		ТГ (n=100)		ОХС (n=191)	
	<1,8 ммоль/л	>1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	>2,6 ммоль/л	<1,7 ммоль/л	>1,7 ммоль/л	<4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Всего, абс (%)	11 (11%)	89 (89%)	16 (13,2%)	105 (86,8%)	60 (60%)	40 (40%)	64 (33,5%)	127 (66,5%)
Не принимают статин, абс (%)	6 (54,5%)	63 (70,8%)	11 (68,8%)	74 (70,5%)	45 (75%)	25 (62,5%)	45 (70,3%)	97 (76,4%)
Принимают статин	5 (45,5%)	26 (29,2%)	5 (31,2%)	31 (29,5%)	15 (25%)	15 (37,5%)	19 (29,7%)	30 (23,6%)
Не помнят название статина, абс (%)	1 (9,1%)	7 (7,9%)	1 (6,3%)	8 (7,6%)	2 (3,3%)	5 (12,5%)	5 (7,8%)	6 (4,7%)
Минимальные дозы, абс (%)	2 (18,2%)	10 (11,2%)	2 (12,5%)	14 (13,3%)	7 (11,7%)	6 (15%)	6 (9,4%)	14 (11%)
Средне-терапевтические дозы, абс (%)	2 (18,2%)	9 (10,1%)	2 (12,5%)	9 (8,6%)	6 (10%)	4 (10%)	8 (12,5%)	10 (7,9%)

ТТ-генотип (n= 56)

Группа препаратов	ХС-ЛНП (n=31)		ХС-нелВП (n=35)		ТГ (n=32)		ОХС (n=56)	
	<1,8 ммоль/л	>1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л	>2,6 ммоль/л	<1,7 ммоль/л	>1,7 ммоль/л	<4,5 ммоль/л	>4,5 ммоль/л
Всего, абс (%)	2 (6,5%)	29 (93,5%)	2 (5,7%)	33 (94,3%)	16 (50%)	16 (50%)	16 (28,6%)	40 (71,4%)
Не принимают статин, абс (%)	1 (50%)	17 (58,6%)	1 (50%)	20 (60,6%)	10 (62,5%)	9 (56,3%)	10 (62,5%)	29 (72,5%)
Принимают статин	1 (50%)	12 (41,4%)	1 (50%)	13 (37,1%)	6 (37,5%)	7 (43,7%)	6 (37,5%)	11 (27,5%)
Не помнят название статина, абс (%)	0	1 (3,4%)	0	1 (3%)	0	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0
Минимальные дозы, абс (%)	1 (50%)	7 (24,1%)	1 (50%)	7 (21,2%)	4 (25%)	4 (25%)	2 (12,5%)	6 (15%)
Средне-терапевтические дозы, абс (%)	0	4 (13,8%)	0	5 (15,2%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	5 (15,2%)

минимальной и средней дозировке соответственно: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 0 и 20%, ТГ <1,7 ммоль/л – 13% и 8,9%, ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 8,6% и 11,6%.

Анализ параметров липидограммы определил уровень ОХС выше 4,5 ммоль/л у 66,5%, ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л у 89%, гипертриглицеридемию

(>1,7 ммоль/л) у 40% пациентов СТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*. У 23,6% пациентов СТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, находящихся на терапии статинами уровень ОХС превышал 4,5 ммоль/л, у 37,5% сохранялась гипертриглицеридемия, у 29,2% – уровень ХС-ЛНП был выше 1,8 ммоль/л. Превышение уровня ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л в сочетании с гипертриглицеридемией наблюдалось у 33 (34,7%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 31 (31%) пациентов. Комбинированная дислипидемия (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) сопутствовала 11 (11,6%) пациентам с ХСН. Целевые показатели липидограммы при приеме статина в минимальной и средней дозировке пациентами с ХСН СТ-генотипа достигнуты соответственно: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 18,2% и 18,2%, ТГ <1,7 ммоль/л – 11,7% и 10%, ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 12,5% и 12,5%.

Липидный профиль пациентов ТТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР* характеризовался повышением уровня ОХС > 4,5 ммоль/л у 71,4% обследованных, уровня ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л у 93,5%, гипертриглицеридемией (>1,7 ммоль/л) у 50% пациентов. У 32,5% пациентов ТТ-генотипа полиморфизма rs247616 гена *СЕТР*, находящихся на статинотерапии ОХС был более 4,5 ммоль/л, у 43,7% – гипертриглицеридемия, у 41,4% – уровень ХС-ЛНП превышал 1,8 ммоль/л. Комбинированное повышение уровней ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л и ТГ наблюдалось у 15 (46,8%) пациентов ТТ-генотипа, сочетание повышения ХС-ЛНП и снижения ХС-ЛВП – у 10 (31,3%) пациентов. Совокупность изменений ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ наблюдалась у 5 (15,6%) пациентов с ХСН. Отмечено достижение целевых значений параметров липидного профиля пациентами с ХСН ТТ-генотипе при приеме статина в минимальной и средней дозировке соответственно: ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 50% и 0%, ТГ <1,7 ммоль/л – 21,2% и 15,2%, ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 50% и 0%.

Доля лиц, находящихся на статинотерапии и достигших целевых значений параметров липидограммы не различалась в генотипах СС, СТ и ТТ: ОХС <4,5 ммоль/л (33,3%, 29,7%, 37,5%) и ТГ <1,7 ммоль/л (36,5%, 25%, 37,5%) соответственно. Выявлена тенденция увеличения носителей аллели Т и генотипа ТТ с уровнем ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (30,8%, 45,5%, 50%) и ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 29,4%, 31,2%, 50%.

Обсуждение.

Регистры и отдельные когортные исследования, предоставляющие данные об эпидемиологических аспектах сердечной недостаточности, позволяют констатировать недостаточный охват пациентов 2-х и 3-х компонентной нейрогуморальной блокадой. В проведенном исследовании базисную терапию на момент госпитализации получали: иАПФ – 49,6% пациентов, БРА – 17,4%, БАБ – 48,7%, АМКР – 13,9% пациентов с ХСН, что было существенно ниже данных исследования ESC-HF Pilot (иАПФ или БРА применялись у 89,2% пациентов, БАБ – у 88,9% пациентов, АМКР – у 59,3% пациентов) [21]. Анализ липидснижающей терапии у пациентов с ИБС и ХСН, включенных в настоящее исследование демонстрирует прием статинов (симвастатин, аторвастатин и розувастатин), доказавших наиболее

выраженный гиполипидемический эффект и максимальное снижение сердечно-сосудистой смертности [21, 22], однако 42,3% пациентов получали статин минимальной дозы, 35,6% – в средней-терапевтической (20-40 мг симвастатина/аторвастатина, 10-20 мг розувастатина), ни один пациент не принимал статин в максимальной дозе (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина) [23]. Обращает внимание низкая доля пациентов, достигших целевых значений параметров липидограммы, находящихся на липидснижающей терапии: ОХС <4,5 ммоль/л – 38,1%, ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л – 11%, ТГ <1,7 ммоль/л – 50,6%, уровень ХС-не ЛВП <2,6 ммоль/л – 12,2%, при этом данные сопоставимы при приеме минимальных и средне-терапевтических доз статинов. О низкой эффективности проводимой терапии статинами свидетельствуют и данные российской когорты исследования DYSIS (DYSlipidaemia International Study), где целевого уровня ХС-ЛНП достигли 54,4% пациентов высокого и 12,2% очень высокого риска. Нарушения параметров липидного спектра у пациентов высокого риска с дислипидемией, получающих статины, реальной клинической практике в Российской Федерации сохранялись у 24,2% пациентов (ХС-ЛНП), в сочетании с повышением ТГ – в 12,5%, со снижением ХС-ЛВП – в 5,7% случаев. Сочетание трех параметров липидограммы (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) наблюдалось у 10,2% пациентов высокого риска [24]. Анализ компонентов липидного спектра пациентов с ХСН, получающих статины, демонстрирует превышение уровня ХС-ЛНП 1,8 ммоль/л у 76 (87,4%) пациентов, в сочетании с повышением ТГ – 38 (45,7%) пациентов, с уровнем ХС-не ЛВП – у 72 (83,7%) пациентов, со снижением ХС-ЛВП – у 27 (32,5%) пациентов. Нарушение трех показателей липидограммы (ХС-ЛНП, ХС-ЛВП и ТГ) выявлено у 15 (18,1%) пациентов с ХСН.

Исследование липидснижающей терапии в возрастном аспекте демонстрирует тенденцию к снижению числа пациентов с ХСН принимающих статин: 31,8% лицами моложе 60 лет, 29,3% – в возрасте 60-75 лет, 23,8% пациентов старше 75 лет. Доля пациентов, принимающих статин минимальной дозировки не различалась в анализируемых возрастных периодах: <60 лет – 9,4%, 60-75 лет – 14,3%, >75 лет – 11,4%. Выявлена тенденция уменьшения доли пациентов с ХСН, принимающих статин в средней дозировке с увеличением возраста: <60, 60-75, >75 лет (14,5%, 10,3% и 4,8% соответственно), что может быть связано с неоднозначностью эффективности и безопасности липидснижающей терапии у пациентов 75 лет и старше, ввиду малой представленности данной возрастной когорты в клинических исследованиях по первичной профилактике. Целевые уровни ХС-ЛНП у пациентов старше 75 лет не определены [25].

Выявлена высокая частота встречаемости генотипа ТТ и аллели Т у пациентов с ХСН, чем в группе контроля (13,2% и 10,2% $\chi^2=7,32$, $p=0,026$ и 35% и 26,7%, $\chi^2=6,07$, $p=0,014$). Определен протективный эффект в отношении развития ХСН у пациентов СС-генотипа (OR=0,57, 95%ДИ:0,38-0,86) в доминантной модели наследования (СС против СТ+ТТ),

однако дифференцированный анализ с учетом пола пациента подтвердил протективный эффект СС-генотипа в отношении развития ХСН только для женщин (OR=0,43, 95%ДИ:0,23-0,77). В ранее проведенных исследованиях сообщалось, что риск ИБС был значительно выше для гомозигот СС и носителей аллели С полиморфизма rs247616 гена *CETP*, чем для носителей аллели Т (OR=1,89, 95%ДИ: 1,29–2,76, p=0,001 и OR=1,51, 95%ДИ: 1,14–1,99, p=0,003) [26]. Исследователям Ху L. и соавт. (2013) не удалось обнаружить значимой связи между полиморфизмом rs247616 гена *CETP* и ИБС (p>0,05), что авторы объясняют этническими различиями в китайском населении или недостаточной выборкой [27].

У пациентов с ХСН СС-генотипа полиморфизма rs247616 гена *CETP* по сравнению с носителями аллеля Т (СТ+ТТ–генотипы) уровень ХС-ЛВП (1,12±0,37 и 1,25±0,37 ммоль/л, p=0,012) был меньше. В исследовании Whitehall II приводятся данные о независимой связи полиморфизма rs247616 гена *CETP* с повышенным уровнем ХС-ЛВП у мужчин ($\beta=0,072$ (0,0065), p=9,6x10⁻²⁸) [10].

Выводы. Проведенное исследование свидетельствует о сохраняющихся нарушениях липидограммы у 87,4% пациентов с ХСН, принимающих статины: изолированном (ХС-ЛНП более 1,8 ммоль/л), или комбинированном – с понижением уровня ХС-ЛВП и повышением ТГ у 18,1% пациентов. Другим важным аспектом признается остаточный (резидуальный) риск сердечно-сосудистых событий у ряда пациентов, находящихся на липидснижающей терапии с достижением целевого уровня ХС-ЛНП [28].

Перспективным представляется исследование полиморфизма rs247616 гена *CETP*, направленное на оценку индивидуального генетического риска развития дислипидемий, а также обоснование пациент-ориентированного подхода к липидснижающей терапии и выявление остаточного липидного риска при терапии статинами у пациентов с АССЗ. Важным направлением будет определение ассоциации генетического полиморфизма rs247616 гена *CETP* с эффективностью ингибиторов СЕТР, а также изучение интегрального клинико-генетического риска течения и прогноза пациентов с ХСН.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология: стратификация траекторий риска кардиоваскулярных осложнений (клинико-генетическое исследование), утвержденной Ученым Советом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В., и др. Остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений при адекватной липидкорректирующей терапии. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(2): 19-25 [Simerzin VV, Fatenkov OV, Gagloeva IV, et al. Ostatechnyy risk serdechno-sosudistykh oslozheniy pri adekvatnoy lipidkorriruyushchey terapii. [Residual Risk of Cardiovascular Complications in Case of Adequate Lipid-Lowering Therapy]. *Nauka i innovatsii v meditsine [Science and Innovations in Medicine]*. 2018;3(2): 19-25. (In Russ.)). DOI: 10.35693/2500-1388-2018-0-2-19-25
2. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res*. 2019;124(2):328-350. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
3. Kim K, Bolotin E, Theusch E, et al. Prediction of LDL cholesterol response to statin using transcriptomic and genetic variation. *Genome Biol*. 2014; 15(9): 460. DOI: 10.1186/s13059-014-0460-9
4. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015; 385(9984): 2264- 2271 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X
5. Talmud PJ, Hawe E, Robertson K, et al. Genetic and environmental determinants of plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein AI concentrations in healthy middle-aged men. *Ann. Hum. Genet*. 2002; 66:111–124. DOI: 10.1046/j.1469-1809.2002.00105.x
6. Boekholdt SM, Thompson JF. Natural genetic variation as a tool in understanding the role of CETP in lipid levels and disease. *J Lipid Res*. 2003;44(6):1080–1093. DOI: 10.1194/jlr.R200018-JLR200
7. Kallend D. CETP, human genome and cardiovascular outcomes. *Swiss Med Weekly*. 2010;140(21-22):294–296. DOI:10.4414/smw.2010.12994.
8. Foitzik S, Kureck IM, Rüger MH, Metzler D The role of plasma lipid transfer proteins in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J. Lipid Res*. 2009;50: S201–S206. DOI: 10.1194/jlr.R800061-JLR200
9. Tall AR Functions of cholesterol ester transfer protein and relationship to coronary artery disease risk. *J. Clin. Lipid*. 2010;4: 389–393. DOI: 10.1016/j.jacl.2010.08.006
10. Papp AC, Pinsonneault JK, Wang D, et al. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) polymorphisms affect mRNA splicing, HDL levels, and sex-dependent cardiovascular risk. *PLoS One*. 2012;7:e31930. DOI: 10.1371/journal.pone.0031930
11. Suhy A, Hartmann K, Papp AC, et al. Regulation of cholesteryl ester transfer protein expression by upstream polymorphisms: reduced expression associated with rs247616. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25: 394–401. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000151
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs247616>
13. Oh SW, Lee JE, Shin E, et al. Genome-wide association study of metabolic syndrome in Korean populations. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227357. DOI: 10.1371/journal.pone.0227357
14. Blauw LL, Li-Gao R, Noordam R, et al. CETP (cholesteryl ester transfer protein) concentration: a genome-wide association study followed by mendelian randomization on coronary artery disease. *Circ. Genom. Precis. Med*. 2018; 11: e002034. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.002034
15. Smith EN, Chen W, Kahonen M, et al. Longitudinal genome-wide association of cardiovascular disease risk factors in the Bogalusa heart study. *PLoS Genet*. 2010;6: e1001094 DOI: 10.1371/journal.pgen.1001094
16. Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with

- common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3382–3388 DOI: 10.1210/jc.2005-2322
17. Zhao X, Geng X, Srinivasasainagendra V, et al. PheWAS study of a large observational epidemiological cohort of African Americans from the REGARDS study. *BMC Med Genomics.* 2019;12(Suppl 1):26. DOI: 10.1186/s12920-018-0462-7
 18. Postmus I, Warren HR, Trompet S, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of HDL cholesterol response to statins. *J Med Genet.* 2016;53(12):835-845. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103966
 19. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — № 58(56). — С. 1-164. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageyev FT et al. Klinicheskiye rekomendatsii OSSN - RKO - RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost': khronicheskaya (KHSN) i ostraya dekompensirovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lecheniye [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018;58(6S):8-158 (In Russ.)). DOI:10.18087/cardio.2475
 20. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации, VII пересмотр. — Москва, 2020. — 61с. [Kukharchuk VV, Yezhov MV, Sergiyenko IV, et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: Rossiyskiye rekomendatsii, VII peresmotr [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis: Russian recommendations, VII revision]. Moskva [Moscow], 2020;61p. (In Russ.)].
 21. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1173-84. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
 22. Изможерова Н.В., Попов А.А., Бахтин В.М. Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25(6). — С. 3578. [Izmozherova NV, Popov AA, Bakhtin VM Analiz effektivnosti i bezopasnosti terapii statinami v ambulatornykh usloviyakh polimorbidnykh patsiyentov krayne vysokogo serdechno-sosudistogo riska. [Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2020;25(6):3578. (In Russ.)). DOI:10.15829/1560-4071-2020-3578
 23. Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. — 2017. — Т.3. — С. 5-22. [Ezhov MV, Sergiyenko IV, Aronov DM, et al. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskiye rekomendatsii VI peresmotr [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision]. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*. 2017;3: 5-22. (In Russ.)]
 24. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., и др. (от имени исследователей DYSIS). Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т.11(4). — С. 70-8. [Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Sokhranyayushchiyesya narusheniya pokazateley lipidnogo spektra u patsiyentov s dislipidemiyei, poluchayushchikh statiny, v real'noy klinicheskoy praktike v Rossiiskoy Federatsii (rossiyskaya chast' issledovaniya DYSIS). [Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2012;11(4):70-78. (In Russ.)). DOI:10.15829/1728-8800-2012-4-70-78
 25. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Сергиенко И.В. от имени комитета экспертов. Липидснижающая терапия для первичной профилактики у пациентов 75 лет и старше. Консенсус экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества, Ассоциации клинических фармакологов // Кардиология. — 2020. — Т.60(6). — С. 119–132. [Kotovskaya YV, Tkacheva ON, Sergiyenko IV on behalf of the Expert Committee. Lipidsnizhayushchaya terapiya dlya pervichnoy profilaktiki u patsiyentov 75 let i starshe. Konsensus ekspertov Rossiyskoy assotsiatsii gerontologov i geriatrov, Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu ateroskleroza, Rossiyskogo kardiologicheskogo obshchestva, Assotsiatsii klinicheskikh farmakologov [Lipid-Lowering Therapy for Primary Cardiovascular Prevention in Older Adults. Consensus Statement of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians, National Society on Atherosclerosis, Russian Society of Cardiology, Association of Clinical Pharmacologists]. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2020;60(6):119–132. (In Russ.)].
 26. Iwanicka J, Iwanicki T, Niemiec P, et al. Relationship between CETP gene polymorphisms with coronary artery disease in Polish population. *Mol Biol Rep.* 2018;45(6):1929-1935. DOI: 10.1007/s11033-018-4342-1
 27. Xu L, Zhou J, Huang S, et al. An association study between genetic polymorphisms related to lipoprotein-associated phospholipase A(2) and coronary heart disease. *Exp Ther Med.* 2013;5(3):742-750. DOI: 10.3892/etm.2013.911
 28. Хазова Е.В., Булашова О.В. Остаточный риск у пациентов с атеросклеротическими кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(1):3382. [Khazova EV, Bulashova OV Ostatochnyy risk u patsiyentov s ateroskleroticheskimi kardiovaskulyarnymi zabolevaniyami [Residual risk in patients with atherosclerotic cardiovascular disease]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2023;22(1):3382. (In Russ.)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3382