

1. Васильцева О.Я. Закономерности возникновения, клинического течения и исходов тромбоэмболии легочной артерии по данным госпитального регистра патологии: дис. докт. мед. наук. Томск, 2014.
2. Никулина Н.Н. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения / Н.Н. Никулина, Ю.В. Тереховская // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т.24. - №6. – С.103–108.
3. Andersson, T. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival analysis of a Swedish national cohort /T. Andersson, S. Söderberg // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. - Vol. 17. – P. 155-157.
4. Vamsidhar, A. Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism / A. Vamsidhar, D. Rajasekhar, V. Vanajakshamma, A.Y. Lakshmi, K. Latheef, C. Siva Sankara, G. Obul Reddy // Indian Heart Journal. – 2017. – Vol. 69. – P. 68-74.
5. Konstantinides S ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Society of Cardiology (ESC) / S. Konstantinides, etc // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41. – P. 543-603.

УДК 616.12-008

**Злобин С.И., Севастьянова А.В., Силакова В.Н., Смоленская О.Г.  
ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО  
ИССЛЕДОВАНИЯ НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ТЕРАПИИ  
ДАЛЦЕТРАПИБОМ**

Кафедра факультетской терапии, эндокринологии,  
аллергологии и иммунологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Zlobin S.I., Sevastyanova A.V., Silakova V.N., Smolenskaya O. G.  
THE GROUPS OF PATIENTS BY GENETIC RESEARCH FOR  
SENSIBILITY TO DALCETRAPIB THERAPY**

Department of faculty therapy, endocrinology,  
allergology and immunology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: cfd6f@mail.ru

**Аннотация.** В статье рассмотрены вопросы определения фенотипических отличий пациентов с повышенной восприимчивостью к препарату Далцетрапиб

и людей, не имеющих генотипическую предрасположенность к данному препарату.

**Annotation.** This review article defines several aspects of phenotypic variations of patients with increased sensitivity to Dalcetrapib therapy and people who doesn't have any genetically-based predisposition to it.

**Ключевые слова:** Далцетрапиб, ОКС, генотип, фенотип, ген ADCY9.

**Key words:** dalcetrapib, ACS, genotype, phenotype, gene ADCY9.

### **Введение**

Атеросклероз и связанные с ним заболевания остаются актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира, несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении этой патологии.

Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 1 млн человек (700 человек на 100 тыс. населения). Среди ССЗ ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца. Главной причиной этой патологии является атеросклероз. Вся мировая фарминдустрия занята поисками новых препаратов для применения в этой области. Помимо гиполипидемических препаратов (статины, эзетемиб, препараты никотиновой кислоты) синтезируются средства с другими механизмами действия. Одним из таких препаратов является Далцетрапиб.

Далцетрапиб – ингибитор белка-переносчика эфиров холестерина. Данный белок участвует в переносе эфиров ХС в атерогенные частицы липопротеинов, содержащие аполипопротеин В, к которым относятся ЛПНП. Результаты многих исследований показали, что генетический полиморфизм, обуславливающий более низкую массу или активность БПЭХ, сопровождается более высокой концентрацией ХС ЛПВП, более низкой концентрацией ХС ЛПНП в крови и менее высоким риском развития ИБС [4].

Торцетрапиб был первым ингибитором БПЭХ, эффекты применения которого оценивались в ходе выполнения клинического испытания III фазы ILLUMINATE. В результате этого исследования было выяснено, что применение Торцетрапиба у больных с ССЗ приводило к увеличению уровня ХС ЛПВП примерно на 70%, снижению концентрации ХС ЛПНП на 25%, но сопровождалось увеличением частоты развития осложнений и смертности, которое связывали с повышением артериального давления (АД). В ходе выполнения клинических испытаний II фазы было установлено, что применение Далцетрапиба приводит к увеличению концентрации ХС ЛПВП примерно на 30% в отсутствие статистически значимого влияния на концентрацию ХС ЛПНП, уровень АД или уровень циркулирующих в крови нейрогормонов [4]. Таким образом, Далцетрапиб является более перспективным препаратом среди ингибиторов БПЭХ.

Известно, что реакции пациентов на лечение фармацевтическими препаратами часто бывают не однородны. Такое разнообразие терапевтических ответов зачастую обусловлено генетикой. В случае с Далцетрапибом, ответ

индивидуума на данный лекарственный препарат прогнозируют три генотипа в rs1967309: AA, AG и GG. Из них генотип AA ассоциирован с улучшенным терапевтическим ответом, генотип AG ассоциирован с частичным ответом, а генотип GG ассоциирован с отсутствием ответа [2].

Таким образом, пациентам перед назначением Далцетрапиба необходимо проводить генетическое исследование на восприимчивость к данному фармацевтическому препарату. Стоимость этого генотипирования составляет около 700 евро.

**Цель исследования** - определение наличия фенотипического различия между пациентами с генотипом AA и AG/GG для сокращения числа людей, направляемых на генетическое исследование перед назначением препарата Далцетрапиб.

#### **Материалы и методы исследования**

Всего было обследовано 92 человека с диагнозом ОКС. Исследование проводилось на базе ЦГКБ №1 города Екатеринбурга. Временной интервал проведения исследования: 2017 – 2018 гг, заключительный этап исследования включал в себя телефонный контакт с пациентами в 2019-2020 гг. Исследуемые характеристики: пол, возраст, ИМТ, наследственность ИБС по одной или двум линиям, поражение бассейнов головного мозга, поражение периферических артерий, прием статинов до поступления в стационар, показатели общего ХС и ЛПНП, наличие/отсутствие ранних случаев ОКС, наличие осложнений, СД, наличие повторной госпитализации после завершения исследования в течение трех лет.

Статистическая обработка была проведена с помощью Т-критерия Стьюдента и отношения шансов. Достоверными считались различия в результатах при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Всего было обследовано 92 человека. По гендерному принципу пациенты разделились следующим образом: 49 женщин (53,3%), 34 мужчины (46,7%). После получения результатов генотипирования были сформированы две группы: первая (пациенты с генотипом AA) состояла из 13 человек (4 женщины, 9 мужчин), вторая (пациенты с генотипом AG/GG) – 79 человек (45 женщин, 34 мужчины). Фенотипические признаки двух групп приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Исследуемые признаки пациентов

	ПАЦИЕНТЫ С ГЕНОТИПОМ AA (группа 1)		ПАЦИЕНТЫ С ГЕНОТИПОМ AG\GG (группа 2)	
	Женщины (n=4)	Мужчины (n=9)	Женщины (n=45)	Мужчины (n=34)
Возраст, годы	61,25	60,5	66,7	63,0
	60,8		65,0	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,4	27,6	31,6	27,4
	29,4		29,9	

СД 2 тип	75% нет (n=3) 25% да (n=1)	95,9%нет (n=8) 4,1%да (n=1)	84,4 %нет (n=38) 15,6% да (n=7)	70,6%нет (n=24) 29,4% да (n=10)
	84,6%- нет (n=11) 15,4%- есть (n=2)		78,5%- нет (n=62) 21,5%- есть (n=17)	
ОКС	Впервые 25% (n=1) Ранее 75% (n=3)	Впервые 66,6% (n=6) Ранее 33,4% (n=3)	Впервые 40% (n=16) Ранее 60% (n=24)	Впервые 38,2% (n=13) Ранее 61,8% (n=21)
	46,1 % РАНЕЕ (n=6) 53,9% ВПЕРВЫЕ (n=7)		60,8 % РАНЕЕ (n=45) 39,2% ВПЕРВЫЕ (n=29)	

Известно, что люди с генотипом АА встречаются в популяции в 10 % случаев. В данном исследовании процент пациентов с генотипом АА равен 14% (13 из 92 пациентов). Среди гомозигот АА наиболее часто встречаются мужчины – 69.2% (9 из 13). Пациенты с генотипом АА также отличаются более молодым возрастом (генотип АА – средний возраст 60,8; генотип АG/GG–65 лет). Эта разница в возрасте между группами является достоверной ( $p < 0.05$ ). Пациенты с генотипом АА отличаются тем, что ОКС при госпитализации возник впервые (с генотипом АА – 53.9%, пациенты с генотипом АG/GG–39.2%). Таким образом, можно судить о том, что люди с генотипом АА предрасположены к более раннему развитию атеросклероза, чем люди с генотипами АG/GG.

Обращает на себя внимание, что пациенты с ОКС имеют повышенный ИМТ (пациенты с генотипом АА - 29,4 кг/м<sup>2</sup>; пациенты с генотипами АG/GG – 29,9 кг/м<sup>2</sup>). Внутри обеих групп было отмечено, что женщины в среднем имеют большую массу тела, чем мужчины (33,4 кг/м<sup>2</sup> и 31,6 кг/м<sup>2</sup> соответственно).

Достоверного различия между группами по наличию сахарного диабета 2 типа не найдено (эта патология у пациентов с генотипом АА встречалась в 15,4% случаев, с генотипом АG/GG в 21,5% случаев). Также не было обнаружено достоверной разницы по таким признакам как: наследственность ИБС по одной или двум линиям, поражение бассейнов головного мозга, поражение периферических артерий, прием статинов до поступления в стационар, показатели общего ХС и ЛПНП.

#### **Выводы:**

1. Пациенты с генотипом АА встречаются в популяции госпитализированных с ОКС значительно реже пациентов с генотипом АG/GG (14% против 86%).

2. Достоверно, что фенотипическими различиями между пациентами с генотипом АА и АG/GG являются возраст и пол: большинство пациентов с генотипом АА мужчины (мужчин 69%, женщин 31%), и они имеют более

молодой возраст при развитии ОКС (пациенты с генотипом AA имеют средний возраст 60,8 против 65,0).

3. Разницы в наличии сопутствующей патологии (СД 2 типа, ожирение и др.) между группами пациентов не выявлено.

**Список литературы:**

1. Дюбе М.П. Генетические маркеры для прогнозирования восприимчивости к терапии: пат. 2707533 Рос. Федерация. № 2015145133/ М.П. Дюбе, Э.-Ж. Нисор, Ж.-К. Тардиф, Р. Упманю; заявл. 24.03.2014; опубл. 27.11.2019, Бюл. № 33. 67 с.

2. Зуева И.Б. Липопротеин (А) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы / И.Б. Зуева, Г.Г. Бараташвили, Д.С. Кривоносов, А.В. Буч // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2017. - №1. – С. 219-225.

3. Канорский С.Г. Основные итоги европейского конгресса кардиологов / С.Г. Канорский, М.Н. Мамедов // Кардиология. – 2012. - №2. – С. 75-81.

4. Schwartz G.G. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M. Abt // The New England Journal of medicine. – 2012. – №22. – P. 2089-2099.

УДК 616-053.82

**Зюзева М.А., Числова П.В., Фоминых М.И.  
ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ ВУЗОВ Г. ЕКАТЕРИНБУРГА**

Кафедра факультетской терапии и гериатрии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Zyuzeva M.A., Chislova P.V., Fominyh M.I.  
HEALTH ASSESSMENT OF STUDENTS OF UNIVERSITIES OF THE  
CITY OF YEKATERINBURG**

Chair of Internal Therapy and Geriatrics  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation  
E-mail: masha-zyuzeva@yandex.ru

**Аннотация.** В статье представлены результаты опроса студентов 4 курса трех высших учебных заведений города Екатеринбурга о наличии у них заболеваний различных систем. Проведена оценка физической активности учащихся и частоты их нахождения на свежем воздухе. Составлена статистика курения среди данной аудитории.

**Annotation.** The article presents the results of a survey of 4th-year students of three higher educational institutions in Yekaterinburg about the presence of diseases of