

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ИЗУЧЕНИЕ. ВНЕДРЕНИЕ. ПРАКТИКА.



НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА
P53 В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ
АНТРАЦИКЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ
КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РАКОМ
ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПРИ СОХРАНЕННОЙ ФВ В ХОДЕ
ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ
С РАЗВИТИЕМ АГ У МУЖЧИН

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ
У БОЛЬНЫХ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМОВ
СЕКМЕНТА ST

ЧТО НОВОГО ПРИВНЕСЕТ
В РЕАЛЬНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ
ПРАКТИКУ ВНЕДРЕНИЕ ЕВРОПЕЙСКИХ
РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ АГ?

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.
ТРОМБОЭМБОЛИИ МЕЛКИХ
ВЕТВЕЙ ЛА НА ФОНЕ ЕДИНСТВЕННОГО
ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ID-ТИПА

KARDIOLOGIA

7S'2019

Том 59

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

Юперิโอ® – основа жизнеспасающей терапии



ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68. www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

7S'2019

Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый
научно-практический журнал,
основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная
общественная организация
популяризации научно-медицинской
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется
и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Albert Waldo (США)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	C. Michael Valentine (США)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	Samuel Lévy (Франция)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 31.07.2019. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

7S'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Gabinsky Ya. L. (Yekaterinburg)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

- Поленова Н. В., Косюра С. Д., Варяева Ю. Р.,
Ливанцова Е. Н., Стародубова А. В.
Немедикаментозное лечение
дислипидемий: обзор современных методов
диетотерапии и нутрицевтики

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шилов С. Н., Тепляков А. Т., Попова А. А.,
Березикова Е. Н., Неупокоева М. Н., Гракова Е. В.,
Валеева А. М., Тулеутаев Ш. М.
Прогностическое значение полиморфизма
гена белка p53 в оценке риска развития антрациклин-
индуцированной кардиотоксичности

- Вологодина И. В., Жабина Р. М.
Оценка возрастных особенностей риска
кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком
левой молочной железы при сохраненной фракции
выброса на этапе проведения химиолучевой терапии

- Москаленко М. И., Миланова С. Н.,
Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносков М. И.
Исследование ассоциаций полиморфизма генов
матриксных металлопротеиназ с развитием
артериальной гипертензии у мужчин

- Стойко О. А., Шалаев С. В.
Клинико-прогностическое значение
резидуальной активности тромбоцитов
у больных ОКС без подъемов сегмента ST

- Бадин Ю. В., Фомин И. В., Поляков Д. С.
Что нового привнесёт в реальную клиническую
практику внедрение европейских рекомендаций
по лечению артериальной гипертензии?

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Скородумова Е. Г., Скородумова Е. А., Костенко В. А.,
Шуленина Ю. Б., Гайворонский И. В., Ильина В. А.,
Рысев А. В., Савелло В. Е., Антонова А. М.,
Рагель А. С., Егикян Л. Д., Шуленин К. С.,
Соловьев М. В., Сиверина А. В., Федоров А. Н.
Клинический случай тромбоэмболии мелких
ветвей легочной артерии на фоне единственного
желудочка сердца ID-типа с развитием кава-
кавальных венозных коллатералей

Contents

REVIEWS

- 4 Polenova N. V., Kosura S. D., Varaeva Yu. R.,
Livancova E. N., Starodubova A. V.
Non-pharmaceutical treatment
of dyslipidemia: review of current
methods of diet and nutraceuticals

ORIGINAL ARTICLES

- 15 Shilov S. N., Teplyakov A. T., Popova A. A.,
Berezikova E. N., Neupokoeva M. N., Grakova E. V.,
Valeeva A. M., Tuleutaev Sh. M.
Prognostic role of p53 gene
polymorphism in risk assessment
of anthracycline-induced cardiotoxicity

- 23 Vologdina I. V., Zhabina R. M.
Age characteristics of risk cardiovascular
complications in women with left breast
cancer with preserved ejection fraction
at the stage of chemotherapy and radiotherapy

- 31 Moskalenko M. I., Milanova S. N.,
Ponomarenko I. V., Polonikov A. V., Churnosov M. I.
Study of associations of polymorphism
of matrix metalloproteinases genes
with the development of arterial hypertension in men

- 40 Stoyko O. A., Shalaev S. V.
Clinical and prognostic value of the residual
activity of platelets in patients with acute coronary
syndrome without st segment elevation

- 47 Badin Yu. V., Fomin I. V., Polyakov D. S.
What new will implementation of European
Guidelines for managing arterial hypertension
introduce into real-life clinical practice?

CASE REPORT

- 53 Skorodumova E. G., Skorodumova E. A., Kostenko V. A.,
Shulenina Yu. B., Gayvoronsky I. V., Ilyina V. A.,
Rysev A. V., Savello V. E., Antonova A. M.,
Ragel A. S., Egikyan L. D., Shulenin K. S.,
Soloviyov M. V., Siverina A. V., Fedorov A. N.
Clinical case of thromboembolism of small
branches of the pulmonary artery on the
background of the single ventricle id type with
the opening of the cava-caval collaterals

Поленова Н. В., Косюра С. Д., Вараева Ю. Р., Ливанцова Е. Н., Стародубова А. В.
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», 115446, Москва, Каширское шоссе, 21

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИЕТОТЕРАПИИ И НУТРИЦЕВТИКИ

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, немедикаментозные методы, лечебное питание, средиземноморская диета, полиненасыщенные жирные кислоты, красный дрожжевой рис

Ссылка для цитирования: Поленова Н. В., Косюра С. Д., Вараева Ю. Р., Ливанцова Е. Н., Стародубова А. В.
Немедикаментозное лечение дислипидемий: обзор современных методов диетотерапии и нутрицевтики. Кардиология. 2019;59(7S):4–14

РЕЗЮМЕ

Хорошо известна роль питания в развитии и прогрессировании атеросклероза. Изменение характера питания у пациентов с дислипидемией имеет большое значение, как самостоятельное вмешательство (в группе пациентов низкого и, частично, умеренного сердечно-сосудистого риска), так и в качестве дополнения к лекарственной терапии у лиц более высокого риска. Настоящий обзор описывает влияние современных методов диетотерапии, а также использования ряда нутрицевтических агентов с точки зрения доказательной медицины.

Polenova N. V., Kosura S. D., Varava Yu. R., Livancova E. N., Starodubova A. V.
Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Kashirskoye highway, 21, Moscow 115446

NON-PHARMACEUTICAL TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA: REVIEW OF CURRENT METHODS OF DIET AND NUTRACEUTICALS

Keywords: dyslipidemia, atherosclerosis, non-pharmaceutical methods, clinical nutrition, mediterranean diet, polyunsaturated fatty acids, red yeast rice

For citation: Polenova N. V., Kosura S. D., Varava Yu. R., Livancova E. N., Starodubova A. V.
Non-pharmaceutical treatment of dyslipidemia: Review of current methods of diet and nutraceuticals. Kardiologiia. 2019;59(7S):4–14

SUMMARY

The role of nutrition in the development and progression of atherosclerosis is well known. The correction of diet in patients with dyslipidemia is important as an independent intervention (in the group of patients with low and, partially, moderate cardiovascular risk), and as an addition to drug therapy in patients with at higher risk of cardiovascular events. The current review describes the effect of modern methods of diet therapy, as well as the use of a number of nutraceutical agents in terms of evidence-based medicine.

Information about the corresponding author: Polenova N. V., e-mail: nvp.ion@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в развитых странах. Прогресс в области кардиологии за последние годы внушает оптимизм, однако остаются направления, требующие более внимательного отношения и, возможно, более тщательной коррекции. Речь идет о роли питания и нутрицевтических агентов в коррекции кардиометаболических ФР, в частности, атерогенной дислипидемии. Атерогенная дислипидемия играет важнейшую роль в возникновении и прогрессировании ССЗ и проявляется в повышении уровня общего ХС, ХС ЛНП и снижении антиатерогенной фракции ХС ЛВП [1].

Накоплена огромная доказательная база по позитивному влиянию гиполипидемической терапии, в частности, статиноtherпии, на профилактику ССЗ. Польза от при-

менения статинов была продемонстрирована как в исследованиях по вторичной профилактике (4S, HPS, CARE, LIPID, LIPS, GREACE, TNT), так и по первичной профилактике (AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, ASCOT-LLA, HPS, CARDS) [2, 3].

Доказательная база в отношении использования немедикаментозных методов воздействия систематизирована в значительно меньшей степени, чем для лекарственной терапии. Настоящий обзор призван проанализировать накопленную к настоящему моменту доказательную базу возможности диетического воздействия на дислипидемию.

Фактор изменения образа жизни, включая коррекцию диетических привычек, привлекает все большее внимание в настоящее время. Более того, согласно современ-

Таблица 1. Уровни ХС, при которых следует начинать гиполипидемическую терапию в зависимости от уровня риска (НОА 2017)

Риск (SCORE), %	Уровень ХС ЛНП (ммоль/л)				
	<1,5	1,5–2,4	2,5–3,9	4,0–4,8	>4,8
< 1 низкий					
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 и <5 умеренный					
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 и <10 высокий					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 очень высокий* риск					
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

* – у больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС

■ – лечение не требуется.

■ – изменение образа жизни, возможно (по решению врача)

назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут.

■ – изменение образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.

Риск SCORE, % – абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни

(суммарный сердечно-сосудистый риск) по Европейской шкале SCORE. ХС ЛНП – уровень ХС липопротеидов низкой плотности, ммоль/л.

ным представлениям, немедикаментозные методы должны сопутствовать использованию липидснижающих препаратов [2, 4, 5].

Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) [6] оставляют возможности для немедикаментозных методов в качестве единственного терапевтического вмешательства (без назначения липидснижающей терапии) для ведения пациентов с низким и умеренным риском по шкале SCORE (табл. 1).

Диетические привычки влияют на сердечно-сосудистый риск посредством воздействия на ФР (АД, масса тела, СД), а также за счет ряда других (плейотропных) эффектов. Таким образом, первичной целью применения

немедикаментозных методов является снижение уровня ХС ЛНП и ХС не-ЛВП. Вторичная цель – коррекция остальных ФР, таких как ожирение, СД, АГ [7–9].

В таблице 2 перечислены методы немедикаментозного воздействия на различные параметры липидного спектра, а также представлен уровень доказательности [6].

Ограничение потребления насыщенных жиров

Очевидно, что наибольшее влияние на дислипидемию с диетологической точки зрения оказывает ограничение (качественное и количественное) потребляемых жиров. Основными принципами здорового потребления жиров являются: ограничение потребления насыщенных жиров, резкое ограничение (а лучше полное исключение) транс-жирных кислот, повышение потребления длинноцепо-

Таблица 2. Немедикаментозные методы воздействия на уровни ОХ и ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ класс рекомендаций/уровень доказанности

Метод	ОХ/ХС ЛНП	ХС ЛВП	ТГ
Снижение избыточной массы тела	B ⁺	A ⁺⁺	A ⁺⁺⁺
Снижение потребления с пищей насыщенных жиров и трансжиров	A ⁺⁺⁺	A ⁺⁺⁺	–
Увеличение уровня регулярной физической активности	A ⁺	A ⁺⁺⁺	A ⁺⁺
Прием подуктов, обогащенных фитостеролами	A ⁺⁺⁺	–	–
Использование продуктов, содержащих соевый белок	B ⁺	–	–
Добавление в рацион красного дрожжевого риса	B ⁺	–	–
Снижение количества углеводов	–	C ⁺	A ⁺⁺
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	–	–	B ⁺
Исключение алкоголя	–	–	A ⁺⁺⁺
Снижение моно- и дисахаридов	–	C ⁺	A ⁺⁺⁺

+++ – общее соглашение об эффективности влияния на уровень липидов.

++ – менее выраженное влияние на уровень липидов; имеющиеся свидетельства/мнения специалистов указывают на эффективность мероприятий.

+ – противоречивые сведения.

A – данные получены из рандомизированных клинических исследований.

B – данные основываются на результатах одного рандомизированного исследования или нескольких нерандомизированных исследований.

C – рекомендуемые методы основаны на соглашении экспертов, отдельных клинических наблюдениях, на стандартах оказания медицинской помощи.

Таблица 3. Пример рациона на сутки согласно DASH

Компоненты питания	Количество	Размеры порций
Зерновые	6–8 порций в день	1 кусок хлеба, 30 гр крупы, ½ чашки готового риса, макарон или крупы
Овощи	4–5 порций в день	1 чашка сырых листьев, ½ чашки нарезанных сырых или приготовленных овощей, ½ чашки овощного сока
Фрукты	4–5 порций в день	1 средний фрукт, ¼ чашки сухофруктов,
Молоко и молочные продукты	2–3 порции в день	1 чашка молока, 1 чашка йогурта, 45 граммов сыра
Нежирное мясо, птица и рыба	< 180 грамм в день	
Орехи, семечки, бобовые	4–5 порций в неделю	⅓ чашки (45 граммов), 2 стол. ложки арахисового масла, 2 стол. ложки или 15 граммов семечек, ½ чашки сухой фасоли или гороха
Жиры и масла	2–3 порции в день	1 стол. ложка мягкого маргарина, 1 стол. ложка мягкого маргарина, 2 стол. ложки салатной заправки, 1 чайная ложка растительного масла
Сладости и сахар	5 и менее порций в неделю	1 стол. ложка сахара, 1 стол. ложка желе или джема, ½ чашки мягкого мороженого, 1 чашка лимонада

чечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), снижающих уровень ТГ плазмы [10].

Согласно обновленным диетологическим рекомендациям насыщенные жиры должны составлять менее 10% общей калорийности, трансжирные кислоты не должны превышать 1% рациона. Потребление соли следует ограничить до 5 г/сут., а клетчатки – напротив, увеличить до 30–45 г/сут. Рекомендуется потреблять не менее 200 г овощей и 200 г фруктов за сутки. Употреблять рыбу и морепродукты рекомендуется 1–2 раза в неделю [11].

В отношении потребления минеральных веществ следует подчеркнуть необходимость увеличения потребления калия и снижение потребления натрия. Общее потребление калорий должно рассчитываться в зависимости от ИМТ и возрастной нормы основного обмена. При выраженном ожирении снижение массы тела на каждые 10 кг сопровождается снижением ХС ЛНП на 0,2 ммоль/л [5].

Диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

Диета DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) разрабатывалась в 1997 г. как часть исследования по воздействию модификации питания на АД. Основными особенностями этого типа питания является акцент на употребление фруктов, овощей, обезжиренных молочных продуктов, включение в рацион цельнозерновых продуктов, орехов и рыбы, снижение потребления насыщенных жиров и красного мяса, а также сахаросодержащих напитков. Основные характеристики диеты DASH приведены в таблице 3 [12].

Подисследование DASH-Sodium trial оценивало, кроме того, различия между группами с разным потреблением натрия: низкий – 1500 мг/сут., средний – 2400 мг/сут., высокий – 3300 мг/сут. Наибольший эффект по степени снижения АД был достигнут при сочетании диеты DASH с низким потреблением натрия. В группе с более низким уровнем потребления натрия среднее САД

было на 7,1 мм рт. ст. ниже в группе участников без АД и на 11,5 мм рт. ст. ниже у пациентов, страдавших АГ [13].

Приверженность диете DASH уже через 8 недель вызвала достоверное снижение уровней общего ХС (–0,35 ммоль/л), ЛНП (–0,28 ммоль/л) и ЛВП (–0,09 ммоль/л) без значимого влияния на уровень ТГ. Причем более значимые различия отмечались у участников исследования мужского пола [14].

В то же время в перекрестном исследовании, где сравнивались влияние стандартной диеты DASH и ее модификации с пониженным содержанием жиров (с использованием обезжиренных молочных продуктов) и более высоким содержанием углеводов (HF-DASH), было показано значимое снижение уровня ТГ при втором варианте питания. Снижение уровней ЛНП, ЛВП, аполипопротеина А-1 было более выраженным в первой группе – стандартной диеты (с обезжиренными молочными продуктами). Благоприятное влияние на уровень АД было отмечено в обеих группах [15].

Мета-анализ проспективных исследований влияния диеты DASH продемонстрировал ее протективное значение в отношении достоверного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на 20%, ИБС на 21%, инсульта на 19%, а также развития СН на 29% [16].

Средиземноморская диета

В отличие от четко определенных особенностей диеты DASH, единых подходов к стандартизации так называемой средиземноморской диеты не выработано. В общем виде эту диету характеризует обилие овощей и фруктов, цельнозерновых продуктов, обезжиренных молочных продуктов, рыбы, оливкового масла, умеренное потребление алкоголя, в особенности вина, и ограничение красного мяса [17]. В сравнении с диетой DASH средиземноморская диета содержит меньше молочных продуктов и мяса, больше оливкового масла и морепродуктов.

Крупный систематический мета-обзор, включивший более 631 исследования по оценке влияния средиземно-

морской диеты на риск развития ряда неинфекционных заболеваний, продемонстрировал благоприятное воздействие на состояние здоровья в отношении таких состояний, как ССЗ, астма, рак, нарушения когнитивной функции, метаболический синдром/инсулинорезистентность, ревматоидный артрит, СД 2 типа [18]. Кроме того, было показано позитивное влияние на снижение смертности от всех причин [19, 20].

Проведенное в Испании исследование PREDIMED (Prevencioncon Dieta Mediterranea) продемонстрировало преимущества средиземноморской диеты в отношении профилактики ССЗ. В течение 5 лет участники соблюдали один из вариантов питания: 1 – с ограничением общего количества жиров, 2 – с дополнительным введением оливкового масла, 3 – с дополнительным потреблением орехов. По окончании исследования не было различий между группами по уровню ХС ЛНП, однако по уровням ХС ЛВП и ТГ более благоприятный профиль был выявлен в группах, дополнительно употреблявших орехи и оливковое масло. Мета-анализ влияния средиземноморской диеты на сердечно-сосудистые события показал преимущества ограничения потребления насыщенных жиров до 7% суточной калорийности или менее [21, 22].

Эти данные отчасти противоречат результатам недавно опубликованного исследованием PURE (Prospective Urban and Rural Epidemiological Study – «Перспективное городское и сельское эпидемиологическое исследование») – это один из самых известных проектов канадского Научно-исследовательского института общественного здоровья (PHRI). Участники из 18 стран наблюдались в течение 7 лет; за этот период произошло 5796 смертей и 4784 основных сердечно-сосудистых событий [23]. Участники были разделены по группам в зависимости от уровня потребления макронутриентов: углеводов, жиров и белков. Основным выводом исследования заключается в том, что преобладание в рационе углеводов (более 60% от общей калорийности) ассоциируется с неблагоприятным влиянием на общую смертность, а также на смертность от несердечных причин. Напротив, более высокое потребление жиров было связано с меньшим риском общей смертности, а также риском инсульта и ИМ.

Столь негативное действие углеводов может объясняться неблагоприятным влиянием на липидный спектр в виде повышения уровня ТГ, снижения уровня кардиопротективного ХС ЛВП, повышения содержания мелких проатерогенных частиц ЛНП, а также риском развития АГ [24].

Авторы исследования с осторожностью интерпретируют его результаты, так как они отчасти диссонируют с принятыми ранее установками об ограничении потребления жиров. Вероятнее всего, нам не следует ожидать пересмотра клинических рекомендаций до проведения

специально спланированных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих первичные результаты.

Вегетарианская диета

Вегетарианский характер питания предполагает потребление овощей, фруктов, злаков, цельных зерен. В зависимости от отношения к возможности дополнительного употребления молока, яиц или рыбы вегетарианцы делятся на веганов, полностью исключающих из рациона продукты животного происхождения; лактоововегетарианцев, допускающих употребление в пищу молока и яиц, и песко-вегетарианцев, позволяющих себе морепродукты и рыбу.

Рандомизированные и обсервационные исследования продемонстрировали позитивное влияние вегетарианских диет на ХС ЛНП, САД и ДАД, а также массу тела. Даже краткосрочное соблюдение вегетарианского характера питания (в течение 4 недель) приводило к достоверному благоприятному воздействию на показатели липидного спектра, АД, а также содержание С-реактивного белка (СРБ), инсулина и гликированного гемоглобина [25]. В этом же исследовании было продемонстрировано снижение потребности в медикаментах, в первую очередь, антигипертензивных.

Долгосрочная приверженность вегетарианству по данным ряда исследований (до 280 тыс. участников) препятствует развитию ожирения, а также ИБС в сравнении с питанием, включавшим мясные продукты. Частота инсультов между группами не различалась [26].

Некоторые исследования тем не менее продемонстрировали также снижение уровня антиатерогенного ХС ЛВП [27].

Вегетарианский характер питания может представлять интерес с точки зрения экологической, экономической целесообразности, как напрямую – за счет отказа от дорогостоящих мясных продуктов, так и косвенно – за счет снижения дозы сопутствующих кардиологических препаратов.

Нутрицевтические агенты

Наиболее изученными на сегодняшний день нутрицевтическими агентами являются полифенолы. Согласно одной из классификаций все растительные полифенольные соединения можно разделить на гидролизуемые танины (эферы галловой кислоты с глюкозой и другими сахарами) и фенилпропаноиды. Фенилпропаноиды – самая большая группа природных полифенолов с разнообразными функциями, среди которых защита растений от поражения различными патогенами, включая насекомых, бактерии, грибы и вирусы а также защита от ультрафиолетового излучения. К фенилпропаноидам относятся несколько структурно различающихся групп: гликозилированные фенилпропаноиды (гликозиды фенилпропано-

идов), флавоноиды, изофлавоноиды, кумарины, стильбеноиды, куркуминоиды и лигнаны [28].

Они в значительных количествах содержатся в растениях, овощах, фруктовых соках и некоторых напитках (чай, кофе, вино, кола). Имеются данные о том, что полифенольные соединения могут оказывать на организм человека противовоспалительное, антигистаминное, антиоксидантное, противоотечное и противоопухолевое действие, стабилизировать клеточные мембраны, тормозить процессы старения [29].

В частности, на клеточном уровне была показана способность какао влиять на устойчивость ХС ЛНП к окислению, снижать агрегацию тромбоцитов, улучшать функцию эндотелия [30]. Имеются данные о способности некоторых полифенолов (в том числе ксантогумола) снижать продукцию ТГ, повышать уровень антиатерогенного ХС ЛВП, а также препятствовать окислению ХС ЛНП [31, 32].

В целом, все нутрицевтические агенты для коррекции дислипидемии по механизму своего действия могут быть разделены на три группы (табл. 4): ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике, ингибиторы синтеза ХС в печени и средства, влияющие на экскрецию ХС ЛНП [33]. Однако следует понимать, что это деление условно, так как большинство нутрицевтических агентов задействуют несколько разных механизмов.

Большая часть исследований нутрицевтических возможностей для первичной профилактики была исследована в группе пациентов с повышенным уровнем общего ХС от 5,2 до 6,2 ммоль/л. Потенциальными позитивными эффектами диетологических и нутрицевтических агентов являются так называемые плейотропные эффекты, включающие влияние на функцию эндотелия и жесткость артериальной стенки, противовоспалительный и антиоксидативный эффекты [34].

Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике

Растительные стеролы и станола присутствуют главным образом в растительном масле, орехах, зерновых и бобовых и структурно очень похожи на ХС. В связи с этим сходством в кишечнике происходит конкуренция с ХС за образование смешанной мицеллы [35]. При привычном «западном» рационе питания содержание указанных веществ в пище весьма незначительное. Исключение составляют вегетарианцы и жители Японии, у которых потребление станолов и стеролов выше, чем у жителей других стран в среднем в 2-3 раза.

Эффект указанных препаратов дозозависимый. Достоверные различия по влиянию на уровень липидов начинаются при потреблении станолов и стеролов 1,5–2,4 г/сут. [36]. Систематический обзор по оценке влияния регулярного употребления в пищу фитостеролов

Таблица 4. Классификация нутрицевтических агентов по уровню воздействия

Ингибиторы абсорбции ХС в кишечнике	Ингибиторы синтеза ХС в печени	Влияние на экскрецию ЛНП
Растительные волокна Пробиотики Хитозан	Бергамот Красный дрожжевой рис	Омега-3 ПНЖК Люпин Соя Берберин Зеленый чай

продemonстрировал достоверное снижение уровня ХС ЛНП, в то время как влияния на значение высокочувствительного СРБ продемонстрировано не было [37].

Всероссийское научное общество кардиологов в своих клинических рекомендациях по профилактике ССЗ показывает, что регулярный прием растительных станолов (не менее 3 г/сут.) сопровождается снижением концентрации в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛНП на 10–15% [38].

Под термином растительные волокна подразумевают различные растительные субстанции, устойчивые к воздействию ферментов желудочно-кишечного тракта. За последние годы были изучены такие волокна, как пектин, гуаровая смола, клейковина, овсяные хлопья и подорожник, β – глюкан, хитозан. Липидснижающее действие указанных агентов обусловлено несколькими механизмами: удлинение времени пассажа по кишечнику, повышение чувства сытости, ингибирование синтеза ХС в печени и повышение экскреции ХС с фекалиями и желчью [39].

Такой агент, как хитозан, по своей структуре волокном не является, однако он также препятствует абсорбции ХС в кишечнике. Мета-анализ, включивший более 400 пациентов, продемонстрировал достоверное снижение уровня общего ХС, а также снижение массы тела и уменьшение инсулинорезистентности при приеме хитозана [40].

Механизм гиполлипидемического действия пробиотиков до конца не ясен. Высказываются следующие предположения: использование бактериями ХС из кишечника в качестве субстрата, в частности, для клеточных мембран; ферментативное преобразование ХС в копростанол с последующим выведением последнего в виде фекалий; снижение уровня энтерогепатической циркуляции; повышение уровня мобилизации циркулирующего ХС в печень, а также изменение уровня рН кишечника, препятствующее включению ХС в состав мицелл [41, 42].

Наибольшее влияние пробиотики оказывают на уровень общего ХС и ХС ЛНП [43]. Лидером по влиянию на дислипидемию среди пробиотиков оказался *Lactobacillus strains*. Мета-анализ, включивший 15 исследований с 976 участниками, продемонстрировал значимое снижение уровня общего ХС на 0,26 ммоль/л

ПОСТОЯННЫЙ КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ¹ –



СТАБИЛЬНОСТЬ² ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА!³⁻⁵

- Самый продолжительный антигипертензивный эффект среди сартанов⁶, 7
- Единственный сартан*, показанный для снижения смертности и частоты ССЗ у пациентов с атеротромботическими заболеваниями⁶



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап®

Регистрационный номер: ЛП-003545. Международное непатентованное наименование: телмисартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Код АТХ: C09CA07. Показания к применению: эссенциальная гипертензия; снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов: с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе), с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата; беременность и период грудного вскармливания; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью); совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); наследственная непереносимость фруктозы; одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки; нарушение функции почек; легкие и умеренные нарушения функции печени; снижение ОЦК на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; применение у пациентов негроидной расы. Способ применения и дозы: внутрь один раз в сутки, запивая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия: начальная доза препарата составляет 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. Снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний: рекомендованная доза – 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения рекомендуется наблюдение за уровнем АД, может потребоваться коррекция гипотензивной терапии. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе рекомендована более низкая начальная доза – 20 мг в сутки. У пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности препарат назначается с осторожностью, доза не должна превышать 40 мг один раз в сутки. Побочное действие: см. полную инструкцию по применению. Приведены некоторые побочные эффекты, встречающиеся нечасто: инфекции мочевыводящих путей, включая цистит, инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит, анемия, бессонница, депрессия, обморок, вертиго, брадикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, одышка, боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота, кожный зуд, гипергидроз, сыпь, мышечные спазмы, миалгия, боль в груди, астения (слабость). Формы выпуска: таблетки 40 и 80 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

*телмисартан. 1. Nalbantgil I. et al. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2004; 58 (145): 50–54. 2. Под стабильностью жизни подразумевается снижение смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза (ишемическая болезнь сердца, инсульт или поражение периферических артерий в анамнезе). 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017. 4. ONTARGET Investigators. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547–59. 5. TRANSCEND Investigators. Lancet. 2008; 372: 1174–83. 6. Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® ЛП-003545, 09.08.2017, Лозап® П N015897/01, 16.03.2018, Апровель® ЛП-001260, 23.11.2016, Кардосал® 20 ЛОР-000628/10, 06.02.2017, Эдарби® ЛП-002359, 11.07.2016, Атаканд® П N014373/01, 25.12.2015, Теветен® П N012018/01, 20.04.2016, Диован® ЛП-002136, 12.04.2016. 7. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению телмисартан обладает наиболее продолжительным антигипертензивным эффектом среди других молекул сартанов: лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан, азилсартан. 8. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Телзап® действие препарата сохраняется в течение 24 ч, и остается клинически значимым до 48 ч. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.GTELMIZ.17.12.2212a

(95% ДИ, 0,40–0,12) и ХС ЛНП на 0,23 ммоль/л (95% ДИ 0,36–0,10). Статистически значимого влияния на уровни ТГ и ХС ЛВП при применении добавок *Lactobacillus* получено не было [44]. Тем не менее требуются дальнейшие исследования, как для уточнения механизмов, так и для определения показаний к применению и дозировок указанных агентов.

Ингибиторы синтеза ХС

Красный дрожжевой рис представляет собой продукт взаимодействия грибов рода *Monascuspurpureus* и риса *Oryzasativa*, имеет характерный красный цвет и содержит ряд липидснижающих агентов, таких как поликетиды и монаколины [45].

В принципе механизм действия монокалинов напоминает действие статинов в связи с механизмом действия в виде ингибирования фермента 3-гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза). Эффективность красного дрожжевого риса исследовалась более чем в 20 исследованиях. Медиана наблюдения составила от 2 до 24-х месяцев. Гиполипидемическая эффективность в отношении ХС ЛНП и профиль безопасности не отличались от аналогичных показателей в группе низких доз статинов (правастатин 40 мг, симвастатин 10 мг, ловастатин 20 мг). Препарат обладал адекватной гиполипидемической активностью и рядом плеiotропных эффектов [46].

Авторы делают вывод о возможности рекомендовать красный дрожжевой рис (в максимальной дозе до 10 мг/сут) для первичной профилактики благодаря его выраженному влиянию на показатели уровня ХС ЛНП у лиц с умеренно повышенным общим ХС. Более того, данный агент может быть рекомендован лицам с непереносимостью статинов в связи с лучшим профилем безопасности [47].

Механизм действия бергамота (*citrus bergamia*) обусловлен входящими в его состав флавоноидами, способными ингибировать фермент ГМГ-КоА редуктазу аналогично статинам. Второй возможный механизм действия проявляется в снижении процессов окисления ХС ЛНП, препятствуя образованию мелких плотных окисленных форм с выраженным проатерогенным действием [48].

И наконец, некоторые исследования продемонстрировали у бергамота достоверный гипогликемический и противовоспалительный эффекты [49]. В связи с описанным профилем действия применение данного агента может оказаться весьма успешным у лиц с метаболическим синдромом. При назначении в дозировках от 500 до 1500 мг было продемонстрировано отсутствие побочных эффектов при снижении уровней общего ХС, ХС ЛНП и ТГ у пациентов, вынужденных отказаться от приема статинов из-за побочных эффектов [50].

Средства, влияющие на экскрецию ЛПНП

Берберин – алкалоид, содержащийся в корнях, корневищах, стеблях и плодах некоторых растений рода *Coptis*. Гиполипидемический эффект берберина обнаружен сравнительно недавно. Механизм влияния на концентрацию липидов плазмы двоякий: во-первых, за счет ингибирования пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PSC9), во-вторых – посредством прямого воздействия на экспрессию ЛНП-рецепторов. Кроме того, за счет воздействия на кофермент никотинамидадениндинуклеотидфосфат агент снижает уровень оксидативного стресса, что также препятствует дальнейшему развитию атеросклеротического процесса [51].

Мета-анализ с участием 2569 человек продемонстрировал дополнительную пользу от добавления берберина к стандартной терапии в виде позитивного влияния на уровень АД и метаболизм глюкозы. По воздействию на уровень ТГ берберин даже превзошел статины, что может объясняться снижением уровня инсулинорезистентности [52].

Главный эффект зеленого чая – антиоксидантный, что связано с большим содержанием полифенолов, в частности, катехина. Биологические эффекты реализуются за счет уменьшения процессов перекисного окисления липидов, активации липогенеза и ингибирования ГМГ-КоА редуктазы, а также повышения экскреции ХС желчью. Мета-анализ 20 исследований с участием 1536 пациентов показал накопительный эффект от применения зеленого чая на уровень ХС ЛНП. Благоприятное воздействие на липидный профиль сопровождалось улучшением показателей функции эндотелия, таких как эндотелий-зависимая вазодилатация и скорость пульсовой волны. Профиль безопасности препаратов зеленого чая довольно благоприятный, однако есть данные о риске развития дефицита железа в связи с возможным снижением его кишечной абсорбции [53].

Доклинические и клинические исследования подтвердили благоприятное влияние протеинов сои и люпина на параметры липидного спектра. Указанный эффект обусловлен наличием таких биологически активных агентов, как γ -конглоутин и изофлавоноиды. Механизм действия последних многофакторный, ясный не до конца и заключается в снижении секреции липопротеинов печенью, усиленном выведении ХС из крови и повышении активности рецептора апопротеина В. Однако, по данным проведенных клинических исследований, достоверного влияния на липидный спектр не выявлено [54].

Появляются данные о благоприятном воздействии на липидный спектр специализированных функциональных продуктов, произведенных на основе соевого белка вместо молочного. Так, в краткосрочном исследовании у здоровых добровольцев в группе применения соевого продукта в сравнении с группой, употреблявших традиционные молочные

продукты, выявлены более низкие уровни пространдильной липемии и высокочувствительного СРБ [55].

Помимо в целом благоприятного влияния соевого протеина на метаболизм человека, требует внимания его потенциальная проэстрогенная активность, обусловленная содержанием изофлавоноидов, нестероидных эстрогеноподобных соединений, так называемых фитоэстрогенов. Фитоэстрогены содержатся во всех продуктах переработки сои – соевых концентратах, изолятах, соевой муке, а также соевых продуктах, произведенных на их основе, как например, в тофу, соевом молоке, сыре, соевых мясных суррогатах, детском питании и т.д. Наиболее значимые, основные изофлавоноиды сои генистеин, даидзеин и глицитеин существуют в формах как глюкозидных конъюгатов, содержащих молекулу глюкозы (глюкозиды генистин, даидзин, глицитин), так и в виде свободных от глюкозы молекул (агликоны). Эстрогенной активностью обладают именно агликоны [56].

Благодаря своему структурному сходству с эндогенными эстрогенами изофлавоноиды сои способны связываться с рецепторами эстрогенов в тканях и давать слабый эстрогенный эффект. С другой стороны, из-за структурных отличий связь изофлавоноидов с рецепторами эстрогенов (по типу антиметаболитов) более длительна; занимая рецепторы, изофлавоны ограничивают активность эстрогенов, что вызывает антиэстрогенный эффект [57]. В случае ежедневного употребления соевого белка изофлавоноиды способны значительно повышать длительность фолликулиновой фазы менструального цикла и уровень эстрадиола, способствуя облегчению симптомов, обусловленных эстрогеновым дефицитом, например, у женщин в постменопаузе, что было подтверждено в краткосрочном клиническом исследовании [58].

Полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты

В природе полиненасыщенные жирные кислоты содержатся как в животных (рыба, яйца, кальмары), так и в растительных продуктах (водоросли, льняное семя, грецкий орех, шалфей). В настоящее время Американская ассоциация сердца определяет омега-3 ПНЖК, как средство для профилактики ССЗ в связи с их достоверным гиполипидемическим действием [21]. Механизм гиполипидемического действия данных агентов связан со снижением синтеза ХС ЛНП в печени и уменьшением количества субстрата для синтеза ТГ в связи с конкурентным ингибированием фермента ТГ-синтазы, усилением процессов β -окисления жирных кислот, а также повышением синтеза фосфолипидов [59].

Было проведено множество исследований по влиянию моно- и полиненасыщенных жирных кислот на параметры липидного спектра [60, 61]. В частности, было показано, что потребление, по крайней мере, 2 г/сут. докозагексаеновой (ДГА) и эйкозапентоеновой (ЭПА) кислот приводит к достоверному снижению уровня ТГ [62].

Показано позитивное влияние снижения потребления насыщенных жиров на риск сердечно-сосудистого события, что коррелировало с нормализацией липидного спектра и снижением ИМТ, однако не влияло на уровень АД, смертность от онкологических заболеваний [63].

Завершившееся в 2018 г. исследование REDUCE-IT включало 8179 взрослых, принимающих статины, имеющих повышенный риск ССЗ. Исследование REDUCE-IT достигло своей основной конечной точки, продемонстрировав примерно 25%-е снижение относительного риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация и нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) с высокой степенью статистической значимости ($p < 0,001$) в популяции пациентов с назначением приема 4 г/день препарата эйкозапентоеновой кислоты в сравнении с плацебо. Пациенты обеих групп принимали статины, уровень ХС ЛНП участников исследования составлял от 1 до 2,6 ммоль/л [64].

Другое крупнейшее исследование по изучению омега-3 ПНЖК с твердыми конечными точками ASCEND включало 15480 пациентов с СД 2 типа без атеросклеротических ССЗ.

Первичной конечной точкой являлось первое серьезное сосудистое событие (нефатальный ИМ, инсульт, транзиторная ишемическая атака, сосудистая смерть исключением явилось внутричерепное кровоизлияние). В качестве вторичной конечной точки рассматривали первое серьезное сосудистое событие в бассейне любой артерии. За период наблюдения в 7,4 года частота серьезных сосудистых событий составила 8,9% в группе омега-3 ПНЖК и 9,2% в контрольной группе (относительный риск (ОР) 0,77; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,87–1,08; $p=0,55$).

Комбинированная точка (серьезные сосудистые события и реваскуляризация) была достигнута у 882 (11,4%) пациентов в основной группе и у 887 (11,5%) пациентов в контрольной группе (ОР 1,00; 95% ДИ: 0,91–1,09). Анализ смертности от любой причины также не выявил статистически значимых различий между группами (9,7% в группе омега-3 ПНЖК и 10,2% в группе плацебо; ОР 0,95; 95% ДИ: 0,86–1,05) [65]. Следует отметить, что на сегодняшний день среди экспертов нет единого мнения относительно применения препаратов омега-3 ПНЖК. Ряд национальных организаций, в частности, Управление контроля пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), не возражают против дополнительного потребления ЭПА и ДГА, в то время как эксперты Всемирной Организации Здравоохранения представили данные об отсутствии связи между потреблением полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Диетические рекомендации для пациентов детского возраста, как правило, базируются на документах педиатрических обществ [66].

Ряд краткосрочных исследований показал эффективность лечебного питания с пониженным содержанием жира и достаточным содержанием белка (1640 ккал/сут.) в отношении коррекции гиперхолестеринемии и гиперТГ у подавляющего большинства (более 90%) девушек 14–17 лет [67].

Отсутствие четких показаний к терапии статинами для пациентов детского возраста с дислипидемиями повышает значимость диетологических вмешательств [68]. Раннее диетологическое вмешательство способно благоприятно влиять на такие маркеры субклинического атеросклероза, как толщина интима/медиа, толщина артериальной стенки, показатели оксидативного стресса [69, 70].

Выводы

1. Всем пациентам с дислипидемией необходимо рекомендовать снизить потребление насыщенных жиров в связи с их неблагоприятным влиянием на риск сердечно-сосудистых событий за счет проатерогенного действия.
2. Всем пациентам, вне зависимости от заболеваний, необходимо стремиться к исключению транс-жирных кислот из-за повышения риска развития преждевременного атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
2. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Canadian Medical Association Journal*. 2008;178(5):576–84. DOI: 10.1503/cmaj.070675
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
4. Banach M, Jankowski P, Jóźwiak J, Cybulska B, Windak A, Guzik T et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. *Archives of Medical Science*. 2017;13(1):1–45. DOI: 10.5114/aoms.2017.64712
5. Boytsov S. A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
6. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5–22]
7. Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, Carmena R et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper:

3. При наличии избыточной массы тела и ожирения необходимо ограничить общую калорийность рациона (до 2000 ккал/сут.) для нормализации массы тела и снижения сердечно-сосудистого риска.
4. В группе пациентов с умеренным и низким риском ССЗ применение специальных нутрицевтических агентов и функциональных пищевых продуктов, влияющих на липидный спектр, может быть перспективно, однако требует дальнейшего исследования.
5. Отдельного изучения требует возможность получения дополнительной пользы от нутрициологического вмешательства у пациентов высокого и очень высокого риска, получающих статины или другие гиполипидемические препараты.

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных Академий наук на 2019–2022 годы (темы №0529-2019-0062 и 0529-2019-0061).

Конфликт интересов отсутствует.

- Global recommendations for the management of dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):410–3. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.031
8. Baranovsky A.Yu. *Dietology*. 5th edition. -St. Petersburg: Piter; 1104 p. [Russian: Барановский А.Ю. Диетология. 5-е издание. – СПб.: Питер, 2018. – 1104с]. ISBN 978-5-496-02276-7
9. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. *Lipids*. 2010;45(10):907–14. DOI: 10.1007/s11745-010-3408-1
10. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;67(3):141–204. DOI: 10.1159/000437243
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(11):NP1–96. DOI: 10.1177/2047487316653709
12. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*. 1997;336(16):1117–24. DOI: 10.1056/NEJM199704173361601
13. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):3–10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101
14. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, Lin P-H et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(1):80–9. DOI: 10.1093/ajcn/74.1.80

15. Chiu S, Bergeron N, Williams PT, Bray GA, Sutherland B, Krauss RM. Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial-3. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(2):341-7. DOI: 10.3945/ajcn.115.123281
16. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases—Incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013;29(4):611-8. DOI: 10.1016/j.nut.2012.12.018
17. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean Diet and Nutritional Adequacy: A Review. *Nutrients*. 2014;6(1):231-48. DOI: 10.3390/nu6010231
18. Martinez-Lacoba R, Pardo-Garcia I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Mediterranean diet and health outcomes: a systematic meta-review. *European Journal of Public Health*. 2018;28(5):955-61. DOI: 10.1093/eurpub/cky113
19. Carlos S, De La Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, Razquin C, Rico-Campà A, Martínez-González M et al. Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. *Nutrients*. 2018;10(4):439. DOI: 10.3390/nu10040439
20. Alvarez-Alvarez I, Zazpe I, Pérez de Rojas J, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Fernandez-Montero A et al. Mediterranean diet, physical activity and their combined effect on all-cause mortality: The Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Preventive Medicine*. 2018;106:45-52. DOI: 10.1016/j.ypmed.2017.09.021
21. Van Horn L, Carson JAS, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(22):e505-29. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000462
22. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. *Advances in Nutrition*. 2014;5(3):330S-336S. DOI: 10.3945/an.113.005389
23. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2017;390(10107):2050-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3
24. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(10):774-87. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30283-8
25. Najjar RS, Moore CE, Montgomery BD. A defined, plant-based diet utilized in an outpatient cardiovascular clinic effectively treats hypercholesterolemia and hypertension and reduces medications. *Clinical Cardiology*. 2018;41(3):307-13. DOI: 10.1002/clc.22863
26. Appleby PN, Key TJ. The long-term health of vegetarians and vegans. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016;75(3):287-93. DOI: 10.1017/S0029665115004334
27. Jian Z-H, Chiang Y-C, Lung C-C, Ho C-C, Ko P-C, Ndi Nfor O et al. Vegetarian diet and cholesterol and TAG levels by gender. *Public Health Nutrition*. 2015;18(4):721-6. DOI: 10.1017/S1368980014000883
28. Kostyuk V.A. Plant polyphenolic compounds as components of functional nutrition. *Proceedings Of Belarusian State University*. 2016;11(1):32-41. [Russian: Костюк В.А. Растительные полифенольные соединения как компоненты функционального питания. Труды Белорусского государственного университета. 2016;11(1):32-41]
29. Denisenko T.A., Vishnikin A.B., Tsiganok L.P. Reaction features of 18-molibdodiphosphate and folin-ciocalteu reagent with phenolic compounds. *Analytics and control*. 2015;19(3):242-51. [Russian: Денисенко Т.А., Вишникин А.Б., Цыганок Л.П. Особенности взаимодействия 18-молибдодифосфата и реактива Фолина-Чокальтеу с фенольными соединениями. Аналитика и контроль. 2015;19(3):242-51]
30. Magrone T, Russo MA, Jirillo E. Cocoa and Dark Chocolate Polyphenols: From Biology to Clinical Applications. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:677. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00677
31. Watson RR, Preedy VR, Zibadi S. Polyphenols. mechanisms of action in human health and disease Volume 1 Volume 1. Elsevier; 470 p. ISBN 978-0-12-813007-0
32. Rossi RE, Whyand T, Caplin ME. Benefits of Xanthohumol in Hyperlipidaemia, Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Journal of Obesity and Chronic Diseases*. 2019;3(1):14-8. DOI: 10.17756/jocd.2019-023
33. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science*. 2017;13(5):965-1005. DOI: 10.5114/aoms.2017.69326
34. Houston M. The Role of Nutraceutical Supplements in the Treatment of Dyslipidemia: Dyslipidemia and Nutritional Supplements. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2012;14(2):121-32. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2011.00576.x
35. Ferguson JJA, Stojanovski E, MacDonald-Wicks L, Garg ML. Fat type in phytosterol products influence their cholesterol-lowering potential: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Progress in Lipid Research*. 2016;64:16-29. DOI: 10.1016/j.plipres.2016.08.002
36. Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11(1):140. DOI: 10.1186/1476-511X-11-140
37. Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, Mangili LC, Trautwein EA, Santos RD. Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:76-83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.035
38. Kukharchuk V.V., Susekov A. V., Zubareva M. Yu., Gornikova N.B., Aronov D.M., Akhmedzhanov N.M. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations (IV revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8 (S3):3-58. [Russian: Кухарчук В.В., Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Горникова Н.Б., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(S3):3-58]
39. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(1):30-42. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.30
40. Kim HJ, Ahn HY, Kwak JH, Shin DY, Kwon Y-I, Oh C-G et al. The effects of chitosan oligosaccharide (GO2KA1) supplementation on glucose control in subjects with prediabetes. *Food Funct*. 2014;5(10):2662-9. DOI: 10.1039/C4FO00469H
41. Mistry P. Natural cholesterol-lowering products: focus on probiotics. *British Journal of Community Nursing*. 2014;19(Sup11):S14-8. DOI: 10.12968/bjcn.2014.19.Sup11.S14
42. Gurevich K.G., Nikityuk D.B., Nikonov E.L., Zaborova V.A., Veselova L.V., Zolnikova O.Yu. The role of probiotics and microbiota in digestion, nutrient and hormone metabolism, and hormonal background maintenance. *Prevention Medicine*. 2018;21(3):45-50. [Russian: Гуревич К.Г., Никитюк Д.Б., Никонов Е.Л., Заборова Е.А., Веселова Л.В., Зольникова О.Ю. Роль пробиотиков и микробиоты в пищеварении, метаболизме нутриентов, гормонов и поддержании гормонального фона. Профилактическая медицина. 2018;21(3):45-50]. DOI: 10.17116/profmed201821345
43. Kashukh E.A. Probiotics, metabolism and the functional condition of cardio-vascular system. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology and Coloproctology*. 2016;26(1):8-14. [Russian: Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Пробиотики, метаболизм и

- функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016;26(1):8-14]
44. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLOS ONE*. 2017;12(6):e0178868. DOI: 10.1371/journal.pone.0178868
 45. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked Variability of Monacolin Levels in Commercial Red Yeast Rice Products: Buyer Beware! *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(19):1722–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.382
 46. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Shishehbor MH, Liu MH, Peng DQ et al. Xuezhikang, an Extract of Cholestin, Protects Endothelial Function Through Antiinflammatory and Lipid-Lowering Mechanisms in Patients With Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2004;110(8):915–20. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139985.81163.CE
 47. EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2011;9(7):2304–19. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2304
 48. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *International Journal of Cardiology*. 2013;170(2):140–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.125
 49. Mollace V, Scicchitano M, Paone S, Casale F, Calandruccio C, Gliozzi M et al. Hypoglycemic and Hypolipemic Effects of a New Lecithin Formulation of Bergamot Polyphenolic Fraction: A Double Blind, Randomized, Placebo- Controlled Study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2019;19(2):136–43. DOI: 10.2174/1871530319666181203151513
 50. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):96–118. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.040
 51. Abidi P, Zhou Y, Jiang J-D, Liu J. Extracellular Signal-Regulated Kinase-Dependent Stabilization of Hepatic Low-Density Lipoprotein Receptor mRNA by Herbal Medicine Berberine. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25(10):2170–6. DOI: 10.1161/01.ATV.0000181761.16341.2b
 52. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012;12(8):1113–24. DOI: 10.1517/14712598.2012.704014
 53. Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2014;24(8):823–36. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.01.016
 54. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djoussé L. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(6):831–43. DOI: 10.1017/S0007114515002603
 55. Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Response to an oral fat load and effects on lipid profile, glycemia and high-sensitivity C-reactive protein after soybean extract consumption. *Archives of Medical Science*. 2018;14(4):760–5. DOI: 10.5114/aoms.2017.70993
 56. Shepel'skaya N.R. Phytoestrogens soybeans and their anti-androgenic actions. (Review of literature). *Nutritional problem*. 2010;3–4:26–31. [Russian: Шепельская Н.Р. Фитоэстрогены сои и их антиандрогенное действие (обзор литературы). Проблемы харчування. 2010;3-4:26-31. Доступно на: http://www.medved.kiev.ua/web_journals/arhiv/nutrition/2010/3-4_10/str26.pdf]
 57. Baraboy V.A. Soy isoflavones: biological activity and application. *Biotechnology*. 2009;2(3):44–54. [Russian: Барабой В. А. Изофлавоны сои: биологическая активность и применение. Биотехнология. 2009;2(3):44–54]
 58. Ledina A.V., Prilepskaya V.N. Phytoestrogens and soy isoflavonoids in the treatment of menopausal syndrome. *Pharmateka*. 2012;12(245):86–9. [Russian: Ледина А.В., Прилепская В.Н. Фитоэстрогены и изофлавоноиды сои в лечении климактерического синдрома. Фарматека. 2012;12(245):86–9]
 59. Eslick GD, Howe PRC, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2009;136(1):4–16. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.092
 60. Kralova Lesna I, Suchanek P, Kovar J, Stavek P, Poledne R. Replacement of dietary saturated FAs by PUFAs in diet and reverse cholesterol transport. *Journal of Lipid Research*. 2008;49(11):2414–8. DOI: 10.1194/jlr.M800271-JLR200
 61. Preston Mason R. New Insights into Mechanisms of Action for Omega-3 Fatty Acids in Atherothrombotic Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*. 2019;21(1):2. DOI: 10.1007/s11883-019-0762-1
 62. van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(6):1656–64. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27792
 63. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;6:CD011737. DOI: 10.1002/14651858.CD011737
 64. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
 65. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2018;379(16):1540–50. DOI: 10.1056/NEJMoa1804989
 66. Juonala M, Viikari JSA, Raitakari OT. Main findings from the prospective Cardiovascular Risk in Young Finns Study: Current Opinion in Lipidology. 2013;24(1):57–64. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32835a7ed4
 67. Starodubova A.V., Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G. The efficiency of diet therapy of obesity in girls. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2014;93 (5):61–6. [Russian: Стародубова А.В., Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г. Эффективность диетотерапии ожирения у девушек. Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского. 2014;93(5):61-6]
 68. Gooding HC, Rodday AM, Wong JB, Gillman MW, Lloyd-Jones DM, Leslie LK et al. Application of Pediatric and Adult Guidelines for Treatment of Lipid Levels Among US Adolescents Transitioning to Young Adulthood. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(6):569–74. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0168
 69. Guardamagna O, Cagliero P, Abello F. Management of Inherited Atherogenic Dyslipidemias in Children: Children Atherogenic Dyslipidemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013;17(2):150–61. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01146.x
 70. Hartiala O, Magnussen CG, Kajander S, Knuuti J, Ukkonen H, Saraste A et al. Adolescence Risk Factors Are Predictive of Coronary Artery Calcification at Middle Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1364–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.05.045

Обзор поступил 19.06.18 (Received 19.06.18)

Шилов С. Н.¹, Тепляков А. Т.², Попова А. А.¹, Березикова Е. Н.¹,
Неупокоева М. Н.¹, Гракова Е. В.², Валеева А. М.¹, Тулеутаев Ш. М.³

¹ – ГБОУ ВПО «НГМУ» МЗ РФ, 630091, Новосибирск, Красный пр-кт, д. 52,

² – ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,
НИИ кардиологии, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а,

³ – ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1» 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА БЕЛКА p53 В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, апоптоз, сердечная недостаточность, белок p53, генетический полиморфизм

Ссылка для цитирования: Шилов С. Н., Тепляков А. Т., Попова А. А., Березикова Е. Н., Неупокоева М. Н.,
Гракова Е. В. и др. Прогностическое значение полиморфизма гена белка p53 в оценке риска развития
антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Кардиология. 2019;59(7S):15–22

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение прогностической значимости полиморфизма гена белка p53 (полиморфизм Arg72Pro, экзон 4, rs1042522) в отношении развития кардиотоксического ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности. **Материалы и методы.** Обследовано 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания полихимиотерапии пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: 52 больных с развитием кардиотоксического ремоделирования и 124 женщины с сохраненной функцией сердца. Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и после терапии проводилось ЭхоКГ исследование. У всех пациенток забирался генетический материал с последующим типированием аллелей гена белка p53 (rs1042522). **Результаты.** Анализ ЭхоКГ параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения полихимиотерапии по сравнению с исходными показал достоверное значимое различие конечного систолического (33 мм [31; 35] и 28 мм [26; 31], $p < 0,00001$) и конечного диастолического размеров (51 мм [49; 54,5] и 44 мм [42; 48,5], $p = 0,0003$), а также достоверное снижение ФВ ЛЖ (54,5% [51,5; 58] и 65,5% [62; 70], $p < 0,00001$) в группе женщин с развившейся антрациклиновой кардиотоксичностью. Наличие генотипа Arg/Arg было ассоциировано с развитием кардиотоксического поражения миокарда при проведении полихимиотерапии (ОШ 3,86; 95% ДИ: 1,45-10,26; $p = 0,005$). Генотип Pro/Pro проявил себя как протективный фактор (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,09-0,69; $p = 0,015$). **Заключение.** Прогнозирование кардиотоксичности химиотерапии с использованием определения полиморфизма гена белка p53 является эффективной мерой ранней досимптомной диагностики повышенного риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Shilov S. N.¹, Teplyakov A. T.², Popova A. A.¹, Berezikova E. N.¹,
Neupokoeva M. N.¹, Grakova E. V.², Valeeva A. M.¹, Tuleutaev Sh. M.³

¹ – Novosibirsk State Medical University, Krasnyj prospekt 52, Novosibirsk 630091,

² – Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science,
Cardiology Research Institute, Kievskaya 111a, Tomsk 634012,

³ – City Clinical Hospital #1, Zalessky str. 6, Novosibirsk, 630047

PROGNOSTIC ROLE OF p53 GENE POLYMORPHISM IN RISK ASSESSMENT OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, apoptosis, heart failure, protein p53, genetic polymorphism

For citation: Shilov S. N., Teplyakov A. T., Popova A. A., Berezikova E. N., Neupokoeva M. N., Grakova E. V. et al.

Prognostic role of p53 gene polymorphism in risk assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity. Kardiologiya. 2019;59(7S):15–22

SUMMARY

Aims. To study the prognostic significance of polymorphism of the p53 gene (polymorphism Arg72Pro exon 4, rs1042522) on the development of cardiotoxic remodeling of the left ventricle and heart failure. **Material and methods.** A total of 176 women with breast cancer who received anthracycline antibiotics as part of polychemotherapeutic treatment regimens were examined. Based on the results of the survey, 12 months after the end of polychemotherapy, patients in the remission of the underlying disease were divided into 2 groups: patients with cardiotoxic remodeling (52 patients) and women with preserved heart function (124 patients). All patients before the start of the course of chemotherapy, in the dynamics of treatment with anthracyclines and after therapy with such were

carried out the study of echocardiographic parameters. All the patients were taken genetic material, followed by typing alleles of the gene for the protein p53 (rs1042522). *Results.* Analysis of echocardiographic parameters in patients 12 months after the completion of polychemotherapy in comparison with those before treatment showed a significant difference in the final systolic (33 mm [31; 35] and 28 mm [26; 31], $p < 0.00001$) and terminal diastolic dimensions (51 mm [49; 54.5] and 44 mm [42; 48.5], $p = 0.0003$), as well as a significant decrease in the left ventricular ejection fraction (54.5% [51.5; 58] and 65.5% [62; 70], $p < 0.00001$) in the group of women with developed anthracycline cardiotoxicity. The presence of the Arg/Arg genotype was associated with the development of cardiotoxic myocardial damage during polychemotherapy (OR=3.86, 95% C.I.=1.45-10.26, $p = 0.005$). The Pro/Pro genotype has proved to be a protective factor (OR=0.26, 95% C.I.=0.09-0.69, $p = 0.015$). *The conclusion.* Predicting the cardiotoxicity of chemotherapy using the polymorphism of the p53 gene is an effective measure of early pre-symptom diagnosis of an increased risk of anthracycline-induced cardiotoxicity.

Information about the corresponding author: Shilov S.N. e-mail: newsib54@gmail.com

За последние десятилетия новые технологии химиотерапевтического лечения, а также использование более агрессивных протоколов для лечения онкологических больных обеспечили весьма существенное повышение выживаемости при злокачественных новообразованиях, но вместе с этим также значимо возросла частота отсроченных кардиоваскулярных осложнений, ассоциируемых с химиотерапевтическим лечением. Так, 5-летняя выживаемость пациенток при раке молочной железы ранней стадии увеличилась с 79% в 1990 г. до 89% в 2015 г. [1]. Установлено, что осложнения, вызванные кардиотоксичностью полихимиотерапии (ПХТ), негативно влияют на качество жизни и общую выживаемость пациентов, независимо от прогноза, связанного с основным заболеванием. По мнению ведущих экспертов АСС/АНА, фактическая угроза преждевременной сердечно-сосудистой смертности от кардиотоксических осложнений может быть выше риска смерти от опухолевого процесса [2].

Кардиотоксическим действием обладают антрациклины, биологические агенты, такие как трастузумаб, мультикиназные ингибиторы, например, сунитиниб, применение которых способно вызывать развитие неблагоприятных клинических состояний, проявляющихся бессимптомной дисфункцией миокарда, ремоделированием ЛЖ, развитием опасных для жизни нарушений ритма сердца, прогрессированием ИБС или ХСН [3–7]. Среди осложнений кардиотоксичности ПХТ дилатационная кардиомиопатия имеет самый неблагоприятный прогноз, ассоциируясь с чрезвычайно высокой двухгодичной смертностью, достигающей 60% [8, 9].

Антрациклины имеют широкое применение в качестве противоопухолевых препаратов. Однако, несмотря на их высокую эффективность, они способны оказывать кардиотоксическое действие, которое может наблюдаться в течение короткого периода после введения препарата (острая кардиотоксичность), а также через несколько лет после прекращения ПХТ (поздняя кардиотоксичность) [3, 7].

Одним из предполагаемых механизмов кардиотоксичности антрациклинов является индуцированное свободными радикалами повреждение миокарда. Также отмечены некоторые другие клеточные изменения, включающие повреждение ДНК, ингибирование синтеза белка, дегенерацию миофибрилл и апоптоз кардиомиоцитов. В экспериментальных исследованиях показано, что фармакологическое или генетическое ингибирование активности p53 снижает индуцированный доксорубицином апоптоз кардиомиоцитов с сопутствующим улучшением функции сердца [10].

Исследованиями последних лет выявлены инструментально-морфологические параллели, позволяющие говорить о ремоделировании сердца, как о едином клинико-морфологическом синдроме, имеющем важное значение для прогноза у больных, подвергшихся ПХТ [11]. Одним из существенных звеньев развития ремоделирования сердца является апоптоз мышечных и немuscular клеток миокарда. Установлена достоверная связь основных гемодинамических показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию сердца, с числом кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [12]. Уровень апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда, а в итоге и темп прогрессирования ХСН [13].

Апоптоз – очень сложный энергетически зависимый процесс разрушения клетки, ассоциируемый с повышенной экспрессией специфических рецепторов Fas/APO-1, высвобождением митохондриальных белков и активацией белка p53 [14]. Вне зависимости от инициального механизма активации (рецепторный, митохондриальный, p53-зависимый) «суицидальной» программы клеточной смерти происходит фрагментация ДНК: клетка делится на маленькие апоптотические тельца (фрагменты клетки, окруженные мембраной и способные к жизнедеятельности) с последующим фагоцитозом этих тел макрофагами [15].

Апоптоз клеток зависит от функции многих молекул, включающих белок p53. p53 – транскрипционный фактор, ядерный белок, кодируемый одноименным геном –

супрессором опухолевого роста, который регулирует многие клеточные функции, включая митотический цикл, репарацию поврежденной ДНК, дифференцировку клеток и их гибель по типу апоптоза [16].

Концентрация белка p53 резко повышается при воздействии различных стрессорных факторов на клетку. Белок p53 играет важную роль в регуляции транскрипции и поддержании геномной стабильности и взаимодействует со многими клеточными белками. Показано, что повреждение ДНК приводит к накоплению p53, который, в свою очередь, блокирует прогрессирование клеточного цикла в фазе G1, таким образом препятствуя репликации ДНК. Если повреждение не подлежит репарации, p53 приводит к апоптозу [17].

Семьдесят второй кодон 4-го экзона гена p53 может быть представлен тремя генотипами (Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro) в результате однонуклеотидной замены гуанина (G) на цитозин (C) (CGC – аргинин, CCC – пролин). Полиморфизм в 72-м кодоне 4-го экзона является наиболее функционально значимым, так как затрагивает ДНК-связывающий домен. При изучении биохимической, биологической, структурной сходности белка при разных генотипах 4-го экзона p53 выявлено, что аргининовый и пролиновый варианты обладают разной способностью к взаимодействию и активации транскрипции генов-мишеней, что может иметь значение при задержке клеточного деления [18].

В связи с трудностями ранней диагностики кардиотоксичности применяются и совершенствуются различные методы клинической оценки состояния сердца. На сегодняшний день диагностика кардиомиопатии, связанной с приемом противоопухолевых химиопрепаратов, традиционно основана на серийной регистрации ЭКГ и использовании двухмерной ЭхоКГ.

Однако в силу особенностей патофизиологических механизмов развития кардиотоксичности химиотерапии мониторинг ФВ ЛЖ по данным двухмерной ЭхоКГ обладает сравнительно низкой чувствительностью для ранней диагностики повреждения миокарда; снижение ФВ ЛЖ идентифицируется только при большом объеме повреждения кардиомиоцитов [3–5]. В связи с этим в настоящее время уделяется особое внимание разработке инновационных технологий, позволяющих диагностировать нарушения сократимости миокарда на самых ранних субклинических стадиях развития кардиотоксичности либо прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений еще до начала курса ПХТ [5, 7, 19]. В настоящее время общепризнанным является факт несомненного участия молекулярно-генетических факторов в развитии ремоделирования и апоптоза миокарда, СН в результате кардиотоксического действия химиотерапии [20].

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение прогностической значимости полиморфизма гена апоптотического протеина p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4, rs1042522) в отношении развития кардиотоксического ремоделирования ЛЖ и СН.

Материалы и методы

Обследовано 176 женщин с раком молочной железы, получавших антрациклиновые антибиотики в составе схем полихимиотерапевтического лечения. По итогам обследования через 12 месяцев после окончания ПХТ пациентки, находящиеся в состоянии ремиссии основного заболевания, были разделены на 2 группы: больные с развитием кардиотоксического ремоделирования (группа 1 – 52 человека, средний возраст $46,1 \pm 5,1$ лет) и с сохраненной функцией сердца (группа 2 – 124 женщины, средний возраст $45,2 \pm 3,8$ лет).

У всех пациенток забирался генетический материал (бuccальный эпителий) с последующим типированием аллеля гена p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4, rs1042522). Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Пациентки, участвующие в данном исследовании, не имели доказанной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной сопутствующей патологии, СД до начала противоопухолевого лечения. Наличие любого из нижеперечисленных заболеваний служило критерием исключения из исследования: ИБС, АГ, пороки сердца и кардиомиопатии любой этиологии, предшествующие онкологическому заболеванию. Отсутствие кардиологической патологии было подтверждено данными анамнеза, ЭКГ, ЭхоКГ. В исследование не включались женщины с прогрессированием основного заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН. На каждую больную заполнялась соответствующая клиническая карта.

Всем больным до начала курса химиотерапии, в динамике лечения антрациклинами и через 12 месяцев терапии проводилось исследование ЭхоКГ показателей, проводился тест 6-мин ходьбы (ТШХ) и вычислялось количество баллов по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA (StatSoft, Inc.). Количественные пере-

менные определяли в виде медианы (Me), а также 25-й и 75-й квартилей (25Q и 75Q). Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ). Величина ОШ=1 указывала на отсутствие ассоциаций, при ОШ>1 имела место положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («ФР»), при ОШ<1 – отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»).

Для контроля результатов генотипирования случайной выборки особей из популяции использовали тест на равновесие Харди-Вайнберга. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного теста Фишера (p exact). Точный тест Фишера на соблюдение распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с помощью онлайн программы на сайте Института генетики человека (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Результаты

В группах 1 и 2 не было различий в ЭхоКГ показателях, в количестве баллов по ШОКС и в результатах теста 6-мин ходьбы после завершения курса ПХТ по сравнению с исходными данными (табл. 1). Проведенный

анализ ЭхоКГ параметров у пациенток через 12 месяцев после завершения ПХТ в сравнении с таковыми до начала химиотерапевтического лечения показал достоверное различие конечного систолического (КСР) и конечного диастолического размеров (КДР), а также достоверное снижение ФВ ЛЖ в группе женщин с развившейся антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью. При этом ТШХ у больных первой группы через 12 месяцев после завершения ПХТ составил 492,5 м, количество баллов по ШОКС – 2, что соответствовало 1 ФК ХСН. Тогда как в группе 2 по показателям ШОКС и ТШХ признаков ХСН не выявлено.

Распределение частот генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 в исследованных группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга (табл. 2).

Оказалось, что у больных с развившейся кардиотоксичностью по сравнению с группой женщин без проявлений сердечно-сосудистых осложнений ПХТ частота генотипа Arg/Arg была достоверно выше (63,5% против 37,9%, p=0,005). Таким образом, наличие генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 было ассоциировано с поражением миокарда при проведении полихимиотерапии (ОШ 3,86; 95% ДИ: 1,45–10,26; p=0,005), тогда как генотип Pro/Pro значимо чаще встречался во второй группе пациенток, что, вероятно, свидетельствовало о протективном влиянии

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ показателей, ШОКС и теста 6-мин ходьбы в исследованных группах (Me [Q25; Q75])

Показатель	Исходно		После завершения ПХТ		Через 12 месяцев после завершения ПХТ	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
КДР (мм)	44 [42; 48,5]	45,5 [43; 49]	47 [43,5; 49]	46 [43; 48]	51 [49; 54,5]**	47 [44; 49]
КСР (мм)	28 [26; 31]	28 [26; 31]	28,5 [26; 30]	28 [26,5; 30]	33 [31; 35]**	29 [27; 31]
ЛП (мм)	28 [26; 31]	28 [25,5; 31]	28,5 [27; 31]	28 [26; 31]	30 [28; 32]	29 [27; 31]
МЖП (мм)	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10,5 [10; 11] #	10 [9; 11]
ЗСЛЖ (мм)	10 [10; 11]	10 [10; 11]	10 [10; 11]	10 [10; 11]	11 [10; 12] #	10,5 [10; 11]
ФВ ЛЖ (%)	65,5 [62; 70]	67,0 [62; 70]	66,5 [62; 69]	65 [63; 69,5]	54,5 [51,5; 58] **	66 [63; 69]
ШОКС (баллы)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	2 [2; 3] **	0 [0; 1]
Тест 6-минутной ходьбы (м)	565 [551; 574]	578 [561; 598]	558,5 [551; 574,5]	564 [556; 574]	492,5 [466; 512] **	568,5 [562,5; 577]

* – p < 0,05 – достоверность по сравнению с исходным показателем; * – p < 0,05 – достоверность по сравнению с группой 2.

ПХТ – полихимиотерапия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов гена белка p53 в исследованных группах

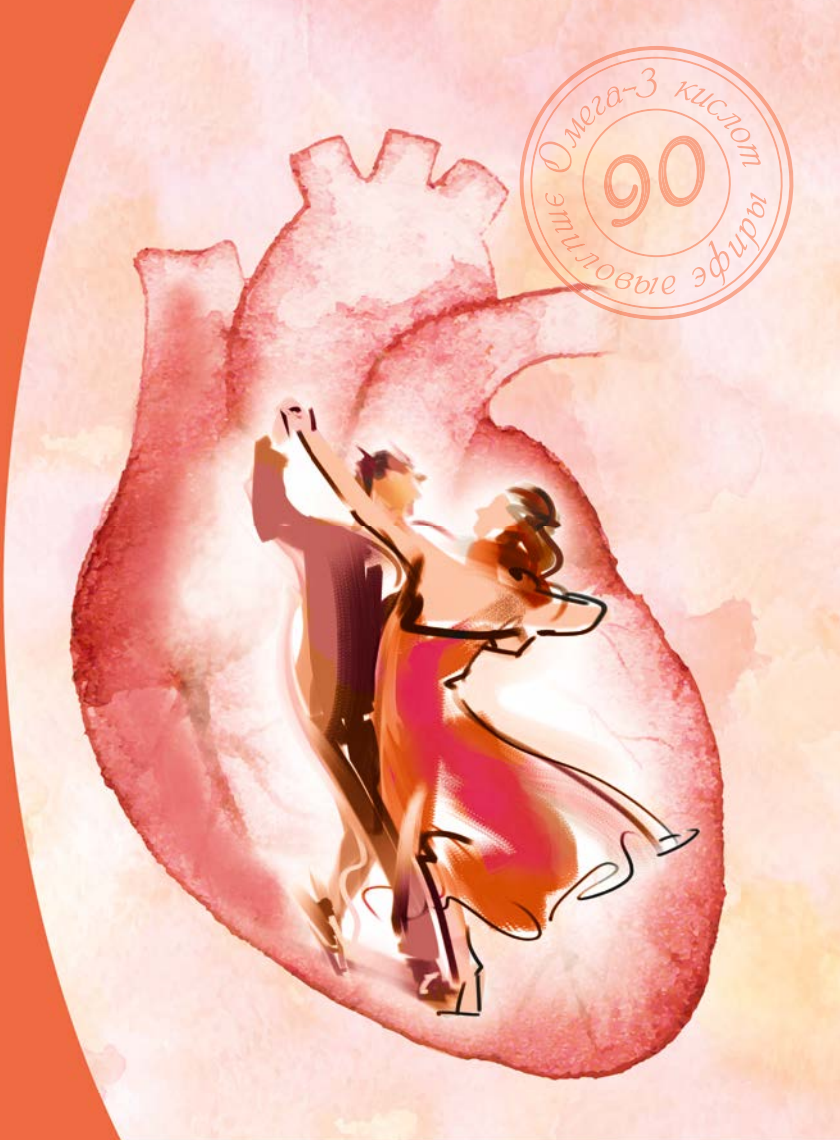
Полиморфизм	Генотип	Группа 1 (n, %)	Группа 2 (n, %)	p	ОШ (95% ДИ)
p53 (Arg72Pro ex 4, rs1042522)	Arg/Arg	33 (63,5)	47 (37,9)	0,005	3,86 (1,45–10,26)
	Arg/Pro	13 (25,0)	44 (35,5)	0,063	0,49 (0,33–1,21)
	Pro/Pro	6 (11,5)	33 (26,6)	0,015	0,26 (0,09–0,69)

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.



- Способствует восстановлению клеток сердца*, 1, 2
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%*, 3
- Хорошо переносится при длительной терапии*, 4, 5

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000559. Международное непатентованное или группировочное наименование: Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. Лекарственная форма: капсулы, 1000 мг. Фармакологические свойства*. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК). Результаты клинического исследования GISS-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдений, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (12-26) р=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимавших препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (15-32) р=0,0082. Результаты клинического исследования GISS-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (р=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистых патологий на 8% (р=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочковых аритмий на 28% (р=0,013). Показания к применению. Гипертриглицеридемия, эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия Ib или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). С осторожностью. Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет; нарушения функции печени; одновременный прием с пероральными антикоагулянтами; геморрагический диатез; пациенты с высоким риском кровотечений (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции); вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Применение при беременности и в период грудного вскармливания*. Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Побочное действие*. Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка. Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами*. При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловая кислота или НГПВ), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. Особые указания*. Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НГПВ); при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбоскина А2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению; СИП от 06.02.2019 на основании ИМП от 30.01.2019. 1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omakor (Prescription Omega-3 Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-80. 3. Marcholi R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISS-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISS-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISS-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 30.01.2019. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. ООО «Зобот Лаб» (г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-60, www.abbott-russia.ru



Таблица 3. Взаимосвязь нарушений внутрисердечной гемодинамики с генотипами гена p53 у больных с развившейся кардиотоксичностью, группа 1 (Me [Q25; Q75])

ЭхоКГ показатели	Генотипы гена p53 (Arg72Pro ex4)			p-value
	Генотип Arg/Arg (n=33)	Генотип Arg/Pro (n=13)	Генотип Pro/Pro (n=6)	
КДР (мм)	47,5 [46; 50]	44,5 [43; 46]	43,5 [41; 46]	0,0023
КСР (мм)	32 [30; 34]	32 [30; 33,5]	31,5 [28; 33]	0,0670
ФВ %	60 [55,5; 63]	64 [61; 67]	64,5 [62; 68]	0,0065
МЖП (мм)	10,5 [10; 11]	10,5 [9; 11]	10 [9; 11]	0,165
ЗСЛЖ (мм)	11 [10; 12]	10,5 [10; 11]	10,5 [10; 11]	0,218

КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ.

янии (ОШ 0,26; 95% ДИ: 0,09–0,69; $p=0,015$) данного генотипа на развитие кардиотоксического поражения сердца.

Оценка влияния различных генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 на структурно-функциональное состояние ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациенток группы 1 обнаружила различия таких показателей ремоделирования миокарда ЛЖ, как ФВ ЛЖ и КДР ЛЖ. У больных с генотипом Arg/Arg ФВ ЛЖ оказалась сниженной (на 7,5%) по сравнению с таковой у женщин с генотипом Pro/Pro ($p=0,0065$), а КДР у носителей генотипа Arg/Arg преобладал на 9,2% ($p=0,0023$) над данным показателем у носителей генотипа Pro/Pro (табл. 3).

Обсуждение

Прогресс в диагностике и лечении злокачественных новообразований, в частности, рака молочной железы, привели к значительному улучшению качества жизни и отдаленного прогноза, снижению смертности в экономически развитых странах. Однако ПХТ часто приводит к кардиотоксичности, ассоциируемой с дисфункцией миокарда, развитием опасных для жизни желудочковых аритмий и СН. В связи с этим разработка стратегии раннего прогнозирования ФР, обеспечивающей оптимальный баланс между благоприятным эффектом противоопухолевой химиотерапии и низким кардиоваскулярным риском, является исключительно актуальной, социально значимой проблемой.

Несколько стратегий было предложено для уменьшения риска антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, хотя ни одна из них не имеет надежных подтверждений, полученных в контролируемых клинических исследованиях или стандартизированной клинической практике. Обычные стратегии включают в себя оценку ФВ в начале химиотерапии, после введения половины общего объема накопленной дозы антрациклинов и перед каждой последующей дозой. Во время наблюдения оценка ФВ ЛЖ рекомендуется через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения. И снижение ФВ

ЛЖ более чем на 10% от показателей до лечения либо снижение абсолютного значения ФВ менее 50% предлагается в качестве критериев для приостановления химиотерапии. Данный подход снижает риск развития СН менее чем на 5% [21]. При этом в нашем исследовании после завершения ПХТ не было существенных изменений в динамике ЭхоКГ и клинико-функциональных показателей по сравнению с исходными данными, тогда как через 12 месяцев после завершения ПХТ у 29,5% женщин развились признаки ХСН, соответствующие I ФК по данным ШОКС и ТШХ.

Проблемы, связанные с использованием вышеупомянутого подхода, включают высокие затраты, так как не каждый пациент требует частых повторных ЭхоКГ исследований. Кроме того, ЭхоКГ не является чувствительным и специфичным методом для прогнозирования раннего развития сердечной дисфункции. Другими словами, данный метод позволяет только идентифицировать повреждение сердца после того, как уже возникла дисфункция, что не является идеальным скрининговым инструментом для предотвращения развития кардиотоксичности, поскольку это не позволит осуществить раннее вмешательство.

Альтернативным подходом к ранней диагностике кардиотоксичности является использование генетического тестирования, что может спрогнозировать повреждение миокарда, прежде чем дисфункция миокарда проявится на ЭхоКГ, и до того, как появятся клинические симптомы СН. Эта диагностическая модель может быть предпочтительнее из-за простоты проведения (взятие крови, буккального эпителия).

Результаты проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали, что полиморфизм транскрипционного гена ДНК-активированного протеина p53 у пациенток с раком молочной железы ассоциирован с высоким индивидуальным риском развития кардиотоксического поражения миокарда при проведении ПХТ с использованием антрациклинов. Так, генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 ассоциировался с высокой интенсивностью про-

цессов ремоделирования миокарда, вероятно, вызывая повышенную индукцию апоптоза, как механизма, определяющего развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда. В то же время генотип Pro/Pro проявил себя как протективный фактор в отношении развития патологии. Это может иметь важное значение для использования данного полиморфизма в качестве маркера риска развития антрациклиновой кардиотоксичности.

Полиморфизм p53 в 72-м кодоне происходит в богатой пролином области, необходимой для белка, чтобы осуществлять свою проапоптотическую роль. Продукт гена p53 – белок, содержащий аргинин в позиции 72, в большей степени индуцирует апоптоз, чем белок с пролином в этой позиции, тогда как Pro/Pro форма индуцирует клеточный цикл в фазе G1, определяя тем самым клеточную пролиферацию [22]. Повышенной индукцией апоптоза, скорее всего, и объясняется ассоциация генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 с высоким риском развития поражения миокарда при применении антрациклинов.

Генетическое тестирование может быть предпочтительнее, чем последовательная ЭхоКГ, потому что информация, полученная при генотипировании, позволит онкологам корректировать химиотерапевтические режимы еще до начала лечения опухолевого заболевания и/или позволит кардиологам предупредить развитие СН. Другими словами, соответствующее вмешательство может быть осуществлено до того, как произошло серьезное повреждение миокарда. В целом эффективное прогнозирование развития кардиотоксичности путем определения полиморфизмов генов необходимо для снижения заболеваемости и смертности в результате сердечно-сосудистых осложнений при проведении химиотерапии.

Leong S.L. с соавт. (2017) представили мета-анализ по влиянию генетических полиморфизмов на риск

развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Было показано, что полиморфизмы только трех (3,6%) из 84 генов-кандидатов достоверно ассоциировались с повышенным риском развития кардиотоксичности у лиц, получавших лечение антрациклинами. Однако индивидуальный риск, обеспечиваемый любым из этих генов-кандидатов, был умеренным (ОШ 1,55–2,20) [20]. В нашем исследовании у носителей генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 относительный риск был выше (ОШ=3,86).

Заключение

Резюмируя полученные данные, следует особо подчеркнуть, что выраженные различия по частоте разработанных нами генетических признаков между группами пациентов, получавших антрациклины при проведении ПХТ, позволяют рекомендовать более широкое использование в кардиологической практике разработанных критериев ранней диагностики – генетических маркеров предрасположенности пациента к развитию антрациклиновой кардиомиопатии. Носители генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 представляют собой особую когорту с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии. Поэтому именно эти пациенты, которым планируется или проводится ПХТ с использованием антрациклинов, прежде всего составляют, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития ХСН и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2016;66(4):271–89. DOI: 10.3322/caac.21349
2. Bonow RO, Bennett S, Casey DE, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA et al. ACC/AHA Clinical Performance Measures for Adults With Chronic Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation. 2005;112(12):1853–87. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170072
3. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of chemotherapy. Russian Heart Journal. 2016;15 (1):50–7. [Russian: Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50–7]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
4. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Varlan G.V. Cardiooncology: Current aspects of prevention of anthracycline toxicity. Kardiologiya. 2016;56 (12):72–9. [Russian: Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Варлан Г.В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Кардиология. 2016; 56(12):72-9.]. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.72-79
5. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L., Nesvetov V.V., Shkolnik L.D., Selezneva M.G. Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (6):383–7. [Russian: Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В., Школьник Л.Д., Селезнева М.Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-

- сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):383–7. DOI: 10.18087/rhfj.2016.6.2327
6. Teplyakov A.T., Shilov S.N., Popova A.A., Grakova E.V., Berezikova E.N., Neupokoeva M.N. et al. The cardiovascular system in patients with anthracycline cardiomyopathy. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16 (3):127–36. [Russian: Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16 (3):127–36]
 7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37 (36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
 8. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. The New England Journal of Medicine. 2000;342 (15):1077–84. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502
 9. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21 Suppl 5: v277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
 10. Zhu W, Zhang W, Shou W, Field LJ. P53 inhibition exacerbates late-stage anthracycline cardiotoxicity. Cardiovascular Research. 2014;103 (1):81–9. DOI: 10.1093/cvr/cvu118
 11. Wang Y, Lei T, Yuan J, Wu Y, Shen X, Gao J et al. GCN2 deficiency ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by decreasing cardiomyocyte apoptosis and myocardial oxidative stress. Redox Biology. 2018;17:25–34. DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.009
 12. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A. T., Vechersky Yu. Yu., Ryazantseva N. V., Khlapov A. P. Pathogenesis of chronic heart failure: change of dominating paradigm. Bulletin of Siberian Medicine. 2007;6 (4):71–9. [Russian: Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю. Рязанцева Н.В., Хлапов А.П. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы. Бюллетень сибирской медицины. 2007;6 (4):71–9]
 13. Krotova Yu.N., Karkischenko V.N., Khloponin D.P. The role of apoptosis in myocardial pathology. Biomedicine. 2005;1:17–24. [Russian: Кротова Ю.Н., Каркищенко В.Н., Хлопонин Д.П. Роль апоптоза в патологии миокарда. Биомедицина. 2005;1:17–24]
 14. Nepomnyashchikh L.M. Regenerative and plastic heart failure: molecular biological mechanisms and morphological bases. Archives of Pathology. 2007;69 (3):3–12. [Russian: Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность сердца: молекулярно-биологические механизмы и морфологические основы. Архив патологии. 2007;69 (3):3–12]
 15. Green DR. The Pathophysiology of Mitochondrial Cell Death. Science. 2004;305 (5684):626–9. DOI: 10.1126/science.1099320
 16. Uo T, Kinoshita Y, Morrison RS. Apoptotic Actions of p53 Require Transcriptional Activation of PUMA and Do Not Involve a Direct Mitochondrial/Cytoplasmic Site of Action in Postnatal Cortical Neurons. Journal of Neuroscience. 2007;27 (45):12198–210. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3222–05.2007
 17. Arima Y, Nitta M, Kuninaka S, Zhang D, Fujiwara T, Taya Y et al. Transcriptional Blockade Induces p53-dependent Apoptosis Associated with Translocation of p53 to Mitochondria. Journal of Biological Chemistry. 2005;280 (19):19166–76. DOI: 10.1074/jbc.M410691200
 18. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, Pim D, Banks L, Matlashewski G. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. Molecular and Cellular Biology. 1999;19 (2):1092–100. DOI: 10.1128/mcb.19.2.1092
 19. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59 (20):1799–808. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
 20. Leong SL, Chaiyakunapruk N, Lee SWH. Candidate Gene Association Studies of Anthracycline-induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. Scientific Reports. 2017;7 (1):39. DOI: 10.1038/s41598-017-00075-1
 21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2014;15 (10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
 22. Dumont P, Leu JI-J, Della Pietra AC, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. Nature Genetics. 2003;33 (3):357–65. DOI: 10.1038/ng1093

Статья поступила 05.07.18 (Received 05.07.18)

Вологодина И. В., Жабина Р. М.

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
им. академика А. М. Гранова» МЗ РФ, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С РАКОМ ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: кардиоваскулярные осложнения, факторы риска,
сердечная недостаточность, лучевая терапия, химиотерапия, рак левой молочной железы

Ссылка для цитирования: Вологодина И. В., Жабина Р. М. Оценка возрастных особенностей
риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной
фракции выброса на этапе проведения химиолучевой терапии. Кардиология. 2019;59(7S):23–30

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение факторов риска у женщин среднего и пожилого возраста с раком левой молочной железы и нормальной фракцией выброса на этапе проведения химиолучевой терапии в условиях повседневной клинической практики. **Материалы и методы.** Обследована 61 женщина с раком левой молочной железы без тяжелой сердечно-сосудистой патологии на этапе проведения терапии доxorубицином и трехмерной конформной лучевой терапии. В группу 1 вошли 32 пациентки среднего возраста ($49,8 \pm 4,5$ года), в группу 2 – 29 пожилых пациенток ($68,3 \pm 3,6$ года). В дополнение к оценке риска по шкале SCORE были изучены дополнительные факторы, в том числе психосоциальные. Всем пациенткам проводилась электрокардиография, эхокардиография и 24-часовой мониторинг электрокардиограммы. Уровень тревоги оценивался с помощью шкалы HADS и шкалы Ч. Д. Спилбергера – Ю. Л. Ханина. Исследование проводилось до начала лечения и после завершения курса доxorубина и курса лучевой терапии. **Результаты.** У пациенток среднего возраста умеренный риск по шкале SCORE выявлен в 21,9%, у пожилых – в 58,6% (относительный риск (ОР) 2,68; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,301–5,520, $p=0,0043$). Высокий риск по шкале SCORE выявлен у 15,6% пациенток среднего возраста и 41,4% пожилых пациенток (ОР 2,648; 95% ДИ: 1061–6,607, $p=0,0438$). Наиболее часто встречающимися факторами риска у обследованных больных, помимо возраста, были отягощенный семейный анамнез по преждевременному развитию сердечно-сосудистых заболеваний, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и сахарный диабет. У всех обследованных пациенток имелась умеренная реактивная тревожность. У женщин среднего возраста выявлена умеренная личностная тревожность, у пожилых пациенток – высокая личностная тревожность. После лечения доxorубицином в кумулятивной дозе, не превышающей 360 мг/м^2 , снижение фракции выброса ниже 50% выявлено у 6% пациенток среднего возраста и 17,2% пожилых больных. Бессимптомная диастолическая дисфункция выявлена у 31,3% пациенток среднего возраста и 55,2% пожилых. У пациенток обеих групп после проведенного лечения выявлялась аритмия. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о необходимости углубленного обследования пациенток среднего и особенно пожилого возраста с раком левой молочной железы, а также оценки факторов риска и применением эхокардиографии, Холтеровского мониторирования и психологического тестирования для предупреждения и раннего выявления кардиоваскулярных осложнений.

Vologdina I. V., Zhabina R. M.

Granov A. M. Russian Research Center for Radiology
and Surgical Technologies, Leningradskaya st. 70, settlement Pesochny, Saint Petersburg 197758

AGE CHARACTERISTICS OF RISK CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN WOMEN WITH LEFT BREAST CANCER WITH PRESERVED EJECTION FRACTION AT THE STAGE OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY

Keywords: cardiovascular complications, risk factors, heart failure, radiation therapy, chemotherapy, left breast cancer

For citation: Vologdina I. V., Zhabina R. M. Age characteristics of risk cardiovascular complications in women
with left breast cancer with preserved ejection fraction at the stage of chemotherapy and radiotherapy. Kardiologiya. 2019;59(7S):23–30

SUMMARY

Aim. A study of the risk factors for middle-aged and elderly women HER2neu with negative left breast cancer and a normal ejection fraction at the stage of chemoradiotherapy in everyday clinical practice. **Material and methods.** 61 women with left breast cancer without severe cardiovascular pathology were examined at the stage of doxorubicin therapy and 3D conformal radiation therapy. Group 1

comprised 32 patients of middle age (49.8 ± 4.5 years). Group 2 comprised 29 elderly patients (68.3 ± 3.6 years). In addition to Score risk assessment, additional factors, including psychosocial factors, were studied. All patients underwent ECG, echocardiography and 24-hour ECG monitoring. Anxiety levels were assessed using the HADS scale and scale CH. D. Spielberger – Yu. L. Khanin. The study was conducted before the start of treatment, after the completion of the doxorubicin course and after the completion of the course of radiotherapy. *Results with discussion.* In middle-aged patients, moderate Score risk was found in 21.9%, in the elderly at 58.6% ($p = 0.0043$, RR 2.68, 95% CI 1.301–5.520). A high Score risk was found in 15.6% of middle-aged patients and 41.4% of elderly patients ($p = 0.0438$, RR 2.648, 95% CI 1.061–6.607). The most common risk factors in the patients studied in addition to age were heredity, overweight, hypercholesterolemia and diabetes mellitus. All examined patients had moderate reactive anxiety. Patients of middle age have moderate personal anxiety, in elderly patients high personal anxiety. After treatment with doxorubicin in a cumulative dose not exceeding 360 mg/m^2 , a reduction in the ejection fraction below 50% was found in 6 middle-aged patients and 17.2% in elderly patients. Asymptomatic diastolic dysfunction was detected in 31.3% of middle-aged patients and 55.2% of the elderly. In patients of both groups, after arranging treatment, arrhythmia was detected. *Conclusions.* The obtained data indicate to the need for in-depth examination of middle-aged and especially elderly patients with left breast cancer with an assessment of risk factors and conducting an in-depth examination using Echocardiography, 24-hour ECG monitoring and psychological testing to prevent and early detection of cardiovascular complications.

Information about the corresponding author: Vologdina I. V., e-mail: vologdina.1956@mail.ru

В связи с достигнутыми успехами в лечении рака молочной железы, с увеличением периода ремиссии и продолжительности жизни больных в настоящее время все больше внимания уделяется проблеме кардиотоксичности, развивающейся на фоне проведения противоопухолевой терапии [1–5]. Одним из наиболее серьезных осложнений химиотерапии является формирование систолической и диастолической дисфункции миокарда, развитие и быстрое прогрессирование ХСН [6, 7]. Несмотря на то, что кардиотоксичность как следствие химиолучевой терапии изучена достаточно хорошо, до настоящего времени нет достаточной доказательной базы, отсутствуют общепринятые рекомендации и стандарты лечения этого осложнения у больных раком молочной железы. ФР развития кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных вследствие химиолучевой терапии связывают как с проводимым противоопухолевым лечением, так и с клиническими особенностями пациентов [8, 9]. При этом возраст больных менее 18 лет и старше 65 лет является одним из основных ФР кардиотоксичности. Частота антрациклиновой СН у пациентов пожилого возраста, лечившихся наиболее распространенными дозировками антрациклинов, может достигать 10%. Согласно имеющимся литературным данным снижение уровня основных ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в популяции может предотвратить до 40% смертей от онкологических заболеваний [10]. В то же время, как показывает опыт практического здравоохранения, выявление ФР на ранних этапах лечения онкологического заболевания не является для врачей мотивирующим фактором для ранней профилактики кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных. Общеизвестно, что сердечно-сосудистый риск повышается с возрастом даже при отсутствии других ФР [8]. В связи с этим представляется актуальным изучение распространенности ФР сердечно-сосудистых осложнений у женщин с раком

молочной железы разных возрастных групп на этапе проведения химиолучевой терапии в реальной клинической практике.

Цель исследования – изучение ФР у женщин среднего и пожилого возраста с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы и нормальной ФВ на этапе проведения химиолучевой терапии в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Обследована 61 женщина с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы после радикальной мастэктомии на этапе проведения химиотерапии (доксорубин в кумулятивной дозе, не превышающей 360 mg/m^2) и 3D конформной лучевой терапии на ложе левой молочной железы СОД 39 Гр (эквивалентна 48 Гр обычного функционирования). До начала исследования все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациентки были отобраны методом случайной выборки и разделены на 2 группы в зависимости от возраста. В первую группу вошли 32 женщины, средний возраст которых составлял $49,8 \pm 4,2$ года (95% доверительный интервал (ДИ): 46,3–52,8 лет). Во вторую группу вошли 29 пожилых пациенток (средний возраст $68,3 \pm 3,6$ лет (95% ДИ: 63,8–69,4)). Категорию риска сердечно-сосудистых осложнений оценивали по шкале SCORE [11]. Обследованные пациентки были без тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Учитывались данные анамнеза (включая наличие стресса в прошлом), проведены антропометрические измерения для определения ИМТ, анализ лабораторных данных. АГ диагностировалась, если уровень АД на двух и более осмотрах при двукратном измерении был $\geq 140/90$ мм рт. ст. Проводилась оценка дополнительных ФР: наличие СД, избыточной массы тела, сбор семейного анамнеза по раннему развитию ССЗ. Ожирение опре-

деляли при ИМТ ≥ 30 кг/м², который рассчитывался по формуле: вес в кг/рост в м². Использованы категории массы тела на основе ИМТ, предложенные ВОЗ [8].

Всем пациенткам проводились ЭКГ и ЭхоКГ на аппарате Vivid 7 (Германия). Согласно имеющимся рекомендациям для оценки ФВ использован двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. Признаком кардиотоксичности считается снижение ФВ ЛЖ на $>10\%$ от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы ($<50\%$) [8, 12]. Проводилась оценка диастолической функции, в том числе тип трансмитрального кровотока [13]. Холтеровское мониторирование (ХМ) проводилось до начала лечения, после окончания курса доксорубина и после завершения курса лучевой терапии. Для оценки желудочковых нарушений ритма применялась классификация B. Lown и M. Wolf (1971) в модификации M. Ryan с соавт. (1971).

Проводилось психологическое тестирование по шкалам Бека, HADS и Ч. Д. Спилбергера–Ю. Л. Ханина [14–16]. Уровень депрессии оценивался по шкалам самооценки Бека и HADS. По шкале Бека показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 63. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 0–13 – вариации, считающиеся нормой; 14–19 – легкая депрессия; 20–28 – умеренная депрессия; 29–63 – тяжелая депрессия [14]. Госпитальная шкала самооценки тревоги и депрессии HADS разработана для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют четыре варианта ответа. Каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3. Для интерпретации результатов используются две подшкалы: подшкала HADS-A – (A – anxiety, тревога) и подшкала HADS-D – (D – depression, депрессия). Суммарный балл составляет от 0 до 21. При интерпретации показателей использованы следующие ориентировочные оценки тревоги/депрессии: 0–7 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов; 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 баллов и более – клинически выраженная тревога или депрессия [15]. Уровень реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности оценивался с помощью шкалы Ч. Д. Спилбергера–Ю. Л. Ханина. Шкала самооценки состоит из 2 частей, разделяющих РТ (высказывания № 1–20) и ЛТ (высказывания № 21–40). Общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (ситуативной или личностной). При интерпретации показателей использованы следующие ориентировочные

оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31–44 балла – умеренная; 45 и более – высокая [16].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) с применением параметрического и непараметрического анализа. Гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для количественных признаков при нормальном распределении были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Если изучаемые признаки не имели нормального распределения, результаты представляли в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Проводилась оценка относительного риска (ОР) с определением верхней и нижней границы с помощью 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, p двустороннего критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Пациентки обеих групп были сопоставимы по фактору наследственной отягощенности, что можно объяснить не только вкладом генетических, но и сходным влиянием средовых факторов на членов семей пациенток данных возрастных категорий. Достоверного различия распространенности курения в группах не было. Частота встречаемости курения в исследуемых группах оказалась ниже среднероссийских данных – 13,6% [17]. Возможно, это связано с психосоциальными особенностями. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что онкологическое заболевание сужает рамки жизнедеятельности больных. При этом происходит переосмысление жизни. В этом процессе формируется ответственность по отношению к самому себе, к своему здоровью [18].

Низкая физическая активность (нагрузки на уровне легкой физической активности дома, медленной ходьбы) чаще встречалась у женщин пожилого возраста, однако различие не достигло достоверной значимости (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 1,842, $p = 0,121$). Полученные данные соответствуют результатам проведенного на территории РФ исследования ЭССЕ [19].

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика включенных в исследование женщин с раком левой молочной железы

Характеристика пациентов	1-я группа, n=32	2-я группа, n=29	Достоверность различий между группами, p1-2
Возраст, лет М±SD	49,8±4,2	68,3±3,6	<0,001
Наследственность, n (%)	16 (50)	12 (41,4)	0,609
Курение, n (%)	3 (9,4)	1 (3,4)	0,614
Низкая физическая активность, n (%)	9 (28,1)	14 (48,3)	0,121
ИМТ, кг/м ² Ме (Q25; Q75)	28,3 (26,5; 31,2)	35,4 (29,6; 37,9)	0,039
Абдоминальное ожирение, n (%)	6 (18,8)	14 (48,3)	0,028
ЧСС, уд./мин.			
– в покое Ме (Q25; Q75)	76 (65; 81)	75 (64; 79)	0,58
– средняя Ме (Q25; Q75)	79 (67; 84)	76 (69; 83)	0,74
– минимальная Ме (Q25; Q75)	64 (61; 79)	68 (63; 76)	0,44
– максимальная Ме (Q25; Q75)	135 (124; 142)	126 (118; 136)	0,56
АГ, n (%)	7 (21,3)	14 (48,3)	0,036
САД, мм рт. ст.	128,5±4,6	149,7±5,1	0,023
ДАД, мм рт. ст.	78,9±4,7	86,3±4,3	0,54
Повышенный уровень общего ХС n (%)	12 (37,5)	19 (65,5)	0,041
Уровень общего ХС, ммоль/л	5,9±2,1	6,8±4,8	0,045
СД 2 типа, n (%)	4 (12,5)	11 (37,9)	0,036

Частично низкую физическую активность, помимо общепринятых факторов, можно также объяснить болевым синдромом после перенесенного оперативного вмешательства.

Ожирение I–II степени по ИМТ выявлено у 5 (15,6%) пациенток среднего возраста и 12 (41,3%) пожилых больных. Несмотря на то, что ожирение чаще встречается у женщин пожилого возраста, различие не достигло уровня достоверности (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 2,912, p точного критерия Фишера 0,108). Абдоминальное ожирение выявлено у 6 (18,8%) пациенток. Полученные нами данные в целом соответствуют среднестатистическим с учетом возрастных особенностей [8]. Более высокие значения у женщин пожилого возраста (вторая группа) можно объяснить имеющимися у этих пациенток гормональными нарушениями со снижением выработки эстрадиола, а также нарушениями пищевого поведения, связанными со стрессом вследствие основного заболевания.

По результатам исследования ЭССЕ-РФ, распространенность повышенного АД в среднем по всем регионам, вошедшим в исследование, составила 33,8%, в том числе среди женщин – 29,0% [19]. В проведенном нами исследовании АГ выявлена у женщин среднего возраста в 21,3% случаев, у пожилых больных достоверно чаще – в 48,3% случаев (χ^2 с поправкой Йетса на 4,758, p точного критерия Фишера 0,0356). У больных пожилого возраста выявлен достоверно более высокий уровень САД (p=0,023).

По имеющимся литературным данным, повышенный уровень общего ХС выявлен у >50% взрослого населения обследованных регионов на территории РФ, состав-

вив в среднем у женщин 56,3% [20]. В проведенном нами исследовании у женщин среднего возраста этот показатель был ниже, а у женщин пожилого возраста выше среднестатистического. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 4,845, p точного критерия Фишера 0,041).

СД является независимым ФР, наличие которого у больных с предшествующим кардиоваскулярным анамнезом увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [8]. Этот ФР выявлен у 4 (12,5%) пациенток первой группы и у 11 (37,9%) пациенток второй, что значительно превышает показатели распространенности этого ФР на территории РФ по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [20]. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 5,4, p точного критерия Фишера 0,036). Существуют сложные взаимосвязи между СД и раком молочной железы. Согласно имеющимся литературным данным, лица, страдающие СД, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований и в первую очередь – рака молочной железы. Основной причиной роста раковых клеток при СД являются гиперинсулинемия, гипергликемия, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и активация системы инсулиноподобных факторов роста [21].

Для оценки традиционных ФР нами применена шкала SCORE для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 10 лет в популяциях с высоким сердечно-сосудистым риском. Шкала с высоким риском использована в связи с тем, что Россия отне-

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии^{1, 2}



**Контроль уровня
холестерина,
сопоставимый с оригинальным
розувастатином¹**



**Поддержка пациента
на пути приверженности терапии^{3, 4}**



**Большая упаковка
10 мг №90
3 месяца доступной терапии^{3, 4}**



25 ЛЕТ
ДОВЕРИЯ
SANDOZ A Novartis
Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7(495) 660-75-09. www.sandoz.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.



RU1901952420

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003023. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредериксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (IV тип по классификации Фредериксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такого как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг – повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, predisposed к развитию миопатических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **ПРИМЕНЕНИЕ И ДОЗЫ:** внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначать дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение. Нарушения со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2-го типа. Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в области живота. Лабораторные показатели: повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы. Прочие: часто – астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки. Нарушения со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протенурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1 % пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3 %, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: часто – миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Через 2–4 недели после начала лечения или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М.В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. 2018. Лечебное дело, 82-89.
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., ... & Reiner Z. (2016). 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal, 37(39), 2999–3058.
3. По данным Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004 Jun;9(6):638–645.
4. По данным IMS Health (ООО «Имэкс-Хелс») от 28.11.2018, Сувардио в дозировке 10 мг №28 и 20 мг №28 является самым доступным среди розувастатинов европейского производства на российском рынке (средняя цена в ретейле 437,09 руб. за упаковку 10 мг; 518,70 руб. за упаковку 20 мг в сравнении с минимальной ценой другого розувастатина европейского производства 536,21 руб. и 745,36 руб. соответственно).

Таблица 2. Оценка ФР по шкале SCORE у включенных в исследование женщин с раком левой молочной железы

Риск по шкале Score	1-я группа, n=32	2-я группа, n=29	Достоверность различий между группами, p1-2
Низкий, менее 1%, n (%)	20 (62,5)	0	<0,001
Умеренный, ≥1 до 5%, n (%)	7 (21,9)	17 (58,6)	0,0043
Высокий, ≥5 до 10%, n (%)	5 (15,6)	12 (41,4)	0,0438

сена к странам с высоким и очень высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности [8]. Полученные результаты представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что возраст оказывает значимое влияние на риск ССО у женщин с раком левой молочной железы. У женщин среднего возраста в большинстве случаев (62,5%) выявлен низкий риск. Умеренный риск выявлен в 21,9% случаев у женщин среднего возраста и в 58,6% случаев у пожилых пациенток (ОР 2,68; 95% ДИ: 1,301–5,520, p=0,0043). Высокий риск выявлен в 15,6% случаев у женщин среднего возраста и 41,4% случаев у пожилых больных (ОР 2,648; 95% ДИ: 1,061–6,6070, p=0,0438).

Выявленные различия объясняются, с одной стороны, тем, что возраст пациенток второй группы по шкале SCORE рассматривается, как самостоятельный ФР, так и тем, что у пожилых пациенток достоверно чаще выявлялась АГ и гиперхолестеринемия, которые также учитываются при оценке риска по этой шкале.

Изучение психосоциальных факторов показало, что психологические факторы, которые являются независимыми ФР развития ССЗ, в том числе и у онкологических больных, встречались почти у всех пациентов обеих групп (табл. 3). Стресс в анамнезе (смерть близкого человека, измена мужа, необходимость ухода за тяжелобольным родственником) встречался одинаково часто и был выявлен у 25 (78,1%) женщин первой группы и 21 (72,4%) второй группы. Достоверного различия между группами не было (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 0,048, p точного критерия Фишера 0,767). У 19 (59,4%) пациенток первой группы и 18 (62,1%)

второй группы имелись проблемы в семье (развод, необходимость ухода за тяжелобольными родственниками, проблемы с детьми).

Нами не было выявлено признаков депрессии у обследованных пациенток, что, вероятно, можно объяснить способностью реалистично воспринимать онкологическое заболевание, себя в роли пациента и стремлением к адаптации к своему заболеванию («я справлюсь», «выкарабкаюсь», «я поверил в медицину») [22]. При этом отношение к болезни без признаков нарушения психосоциальной адаптации не исключало у больных наличия повышенной тревоги.

У пациенток обеих групп по шкале Ч.Д. Спилберга–Ю.Л. Ханина была выявлена умеренная реактивная тревожность. Достоверного различия между группами не получено (p=0,478). Уровень личностной тревожности у женщин второй группы был достоверно выше (p=0,01), что можно объяснить возрастными особенностями и социально-экономическими проблемами у таких больных (низкий уровень дохода, выход на пенсию).

Ранние признаки кардиотоксичности в виде систолической и диастолической дисфункции и аритмий после проведенной химиолучевой терапии выявлены у 11 (34,3%) больных первой группы и 18 (62,1%) больных второй. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 3,63, p точного критерия Фишера 0,0413). Из обследованных больных первой группы после лечения доксорубицином у 2 (6,3%) было выявлено снижение систолической функции (ФВ <50%) при исходно нормальной ФВ. Во второй группе снижение ФВ <50% было выявлено у 5 (17,2%) больных. Выявлено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 3,63, p точного критерия Фишера 0,0413). У 10 (31,3%) женщин первой группы после лечения доксорубицином была выявлена бессимптомная ХСН в виде диастолической дисфункции с замедлением расслабления (Е/А<1). Во второй группе признаки диастолической дисфункции были выявлены у 16 (55,2%) женщин. Всем этим пациенткам перед началом проведения лучевой терапии были назначены иАПФ или АРА. У 9 (28,1%) пациенток первой груп-

Таблица 3. Психосоциальная характеристика обследованных больных

Рассматриваемые характеристики	1-я группа, n=32	2-я группа, n=29	Достоверность различий между группами, p1-2
Стресс в анамнезе, n (%)	25 (78,1)	21 (72,4)	0,456
Семейные, бытовые проблемы, n (%)	19 (59,4)	18 (62,1)	0,459
Работа, связанная с психоэмоциональными перегрузками, n (%)	12 (37,5)	4 (13,8)	0,322
Наличие депрессии по результатам тестирования	Нет	Нет	–
Реактивная тревожность, баллы	41,8±3,5	38,5±4,3	0,478
Личностная тревожность, баллы	41,8±4,1	55,4±3,4	0,01

пы и 17 (58,6%) пациенток второй группы при ЭКГ и/или ХМ были выявлены наджелудочковые нарушения ритма в виде одиночной, парной, групповой экстрасистолии и коротких эпизодов фибрилляции предсердий, которые не были зарегистрированы до начала лечения антрациклинами. Получено достоверное различие между группами (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 4,6, p точного критерия Фишера 0,021). У 5 (17,2%) пациенток второй группы после лечения антрациклинами была впервые выявлена одиночная и парная желудочковая экстрасистолия.

В нашем исследовании применялась 3D-конформная лучевая терапия, которая позволяет снизить лучевую нагрузку на сердце, сохраняя хорошее покрытие объема мишени. Тем не менее после проведенного лечения у 7 (21,9%) пациенток первой группы и 8 (27,6%) пациенток второй группы выросли признаки диастолической дисфункции, которые впервые были выявлены после лечения доксорубицином. После выписки всем этим пациенткам было рекомендовано лечение и длительное наблюдение у кардиолога.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. Russian Journal of Cardiology. 2017;22 (3):145–54. [Russian: Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):145–54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
- Emelina E.I., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Manifestations of cardiotoxicity in patients after radiation therapy. Ural medical journal. 2017;9 (153):98–103. [Russian: Емелина Е.М., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Проявления кардиотоксичности у пациентов после лучевой терапии. Уральский медицинский журнал. 2017;9(153):98–103]
- Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva R. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition). 2013;32(5):395–409. DOI: 10.1016/j.repece.2012.11.019
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
- Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(5):365–75. DOI: 10.1093/jnci/djk064
- Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L., Fursov S.A., Shkolnik L.D., Gendlin G.E. et al. Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients. Kardiologiya. 2017;57 (S4):31–7. [Russian: Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017;57(S4):31–7]. DOI: 10.18087/cardio.2417
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
- Boytsov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23 (6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21(Suppl 5):v277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. New England Journal of Medicine. 2015;372(14):1333–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1406656
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European Heart Journal. 2003;24(11):987–1003. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3

Заключение

В целях повышения безопасности противоопухолевого лечения представляется важной у женщин с раком левой молочной железы оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений на этапе проведения химиолучевой терапии. Несмотря на то, что кардиотоксичность, как следствие химиолучевой терапии, изучена достаточно хорошо, до настоящего времени нет достаточной доказательной базы, отсутствуют общепринятые рекомендации и стандарты лечения этого осложнения у пациенток с раком молочной железы. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости углубленного обследования пациенток среднего и особенно пожилого возраста с раком левой молочной железы, а также оценки ФР и проведением ЭхоКГ, ХМ и психологического тестирования для раннего выявления кардиоваскулярных осложнений.

Работа выполнена в рамках плановой НИР института. Дополнительное финансирование отсутствует.

Конфликт интересов не заявляется.

12. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2008;10(2):165–93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep007
14. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1961;4(6):561–71. DOI: 10.1001/arch-psyc.1961.01710120031004
15. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
16. Batarshv A.V. Basic psychological properties and self-determination of personality: a Practical guide to psychological diagnosis. – SPb: Speech; 44–49 p. [Russian: Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. – СПб.: Речь, 2005. – С.44–49]. ISBN 5-9268-0364-0
17. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Boytsov S.A. Smoking prevalence in Russia. What has changed over 20 years? *Preventive Medicine*. 2015;18(6):47–52. [Russian: Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Константинов В.В., Бойцов С.А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина. 2015;18(6):47–52]
18. Chulkova V. A., Pestereva E.V. A cancer patient's mentality. *Problems in oncology*. 2010;56 (1):83–7. [Russian: Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Душевный мир онкологического больного. Вопросы онкологии. 2010;56(1):83–7]
19. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S. A., Deev A.D., Artamonova G. V., Gatagonova T. M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13 (4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
20. Muromtceva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G. V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13 (6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]
21. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N et al. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(9):829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862
22. Poroshina E.G., Vologdina I.V., Pestereva E.V. Psychological characteristics and quality of life of cancer patients with concomitant cardiovascular pathology. *HERALD of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2017;9 (1):83–8. [Russian: Порошина Е.Г., Вологодина И.В., Пестерева Е.В. Психологические особенности и качество жизни у онкологических больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Вестник СЗГМУ им. Мечникова. 2017;9(1):83–9]. DOI: 10.17816/mechnikov20179183-88

Статья поступила 06.07.18 (Received 06.07.18)

Москаленко М. И.¹, Миланова С. Н.¹,
Пономаренко И. В.¹, Полоников А. В.², Чурносоев М. И.¹

¹ – ФГАОУ ВПО НИУ «БелГУ», 308015, Белгород, ул. Победы, д. 85,

² – Курский государственный медицинский университет, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН

Ключевые слова: артериальная гипертензия, матриксные
металлопротеиназы (ММР), однонуклеотидный полиморфизм (ОНП)

Ссылка для цитирования: Москаленко М. И., Миланова С. Н., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносоев М. И.
Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ
с развитием артериальной гипертензии у мужчин. Кардиология. 2019;59(7S):31–39

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить ассоциации полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ (ММР) с развитием артериальной гипертензии (АГ) у мужчин Центрального черноземья России. **Материалы и методы.** Проведено исследование 564 пациентов с АГ и 257 мужчин контрольной группы. Анализ полиморфных локусов металлопротеиназ rs11568818 MMP7, rs1320632 MMP8, rs11225395 MMP8, rs1799750 MMP1, rs3025058 MMP3 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Изучение ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и их гаплотипов с развитием артериальной гипертензии проводили с помощью логистического регрессионного анализа в программе PLINK v.2.050. Регуляторный потенциал полиморфных локусов анализировали в программе HaploReg (v.4.1) (<http://archive.broadinstitute.org>). Влияние ОНП на экспрессию генов изучали по данным проекта Genotype-Tissue Expression (<http://www.gtexportal.org>). **Результаты.** Установлены значимые ассоциации гаплотипа G-A-C-1G, включающего rs11568818 MMP7, rs1320632 MMP8, rs11225395 MMP8 и rs1799750 MMP1, с высоким риском возникновения артериальной гипертензии у мужчин (отношение шансов 2,58, $p=0,04$). Изученные ОНП расположены в регионах ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами, маркирующими активные энхансеры и промоторы (в регионах гиперчувствительности к ДНКазе-1), регуляторными белками TBP, CJUN, CFOS, GATA2 и транскрипционными факторами. Кроме этого, исследованные полиморфные варианты оказывают влияние на уровень экспрессии генов MMP7, MMP27 и RP11-817J15.3 (в периферической крови, скелетной мускулатуре, нервной ткани и др.). **Заключение.** Гаплотип G-A-C-1G по полиморфным вариантам rs11568818 MMP7, rs1320632 MMP8, rs11225395 MMP8, rs1799750 MMP1 ассоциирован с развитием АГ у мужчин Центрального черноземья России.

Moskalenko M. I.¹, Milanova S. N.¹,
Ponomarenko I. V.¹, Polonikov A. V.², Churnosov M. I.¹

¹ – Belgorod National Research University, Pobedy 85, Belgorod 308015,

² – Kursk State Medical University (KSMU), K. Marx st. 3, Kursk 305041

STUDY OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASES GENES WITH THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MEN

Keywords: hyperpiesis, matrix metalloproteinases (MMP), single nucleotide polymorphism (SNP)

For citation: Moskalenko M. I., Milanova S. N., Ponomarenko I. V., Polonikov A. V., Churnosov M. I.
Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes
with the development of arterial hypertension in men. Kardiologiia. 2019;59(7S):31–39

SUMMARY

The aim of research. To study the association of polymorphic loci of matrix metalloproteinases with the development of essential hypertension (EH) in men of the Central Chernozem Region of Russia. **Materials and methods.** A study of 564 men with EH and 257 control men was performed. Analysis of the polymorphic loci of metalloproteinases rs11568818 MMP7, rs1320632 MMP8, rs11225395 MMP8, rs1799750 MMP1, rs3025058 MMP3 was performed using real-time PCR. The study of associations of SNPs and their haplotypes with the development of arterial hypertension was carried out using logistic regression analysis in the PLINK software (v. 2.050).

The regulatory potential of polymorphic loci was analyzed in the HaploReg software (v. 4.1) (<http://archive.broadinstitute.org>). The effect of SNP on gene expression was studied using the data of the Genotype-Tissue Expression project (<http://www.gtexportal.org/>). *Results.* Haplotype including rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8* and rs1799750 *MMP1* associated with a high risk of disease in men ($OR=2,58$, $p=0,04$). These polymorphisms located in region of promoter and enhancer histone marks and in the region of hypersensitivity to DNase-1. They located in sites of proteins bound (TBP, CJUN, CFOS and GATA2) and they associated with the level of gene expression *MMP7*, *MMP27* and *RP11-817J15.3* (in peripheral blood, skeletal muscles, nervous tissue and other). *Conclusion.* Haplotype G-A-C-1G for polymorphisms rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8*, rs1799750 *MMP1* are associated with the development of essential hypertension in men in the Central Chernozem Region of Russia.

Information about the corresponding author: Moskalenko M. I., e-mail: mariam31011989@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия в современном мире является одной из важнейших медико-социальных проблем в связи с широкой распространенностью и наличием серьезных осложнений [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, повышенное АД регистрируется у 1,13 млрд взрослого населения, среди которого 597 млн. (52,8%) составляют мужчины [2]. Клиническая практика показывает, что характер течения АГ также определяется половыми особенностями – мужчины с АГ имеют худший прогноз, чем женщины [3].

В доступной литературе имеются данные о важной роли аномального артериального ремоделирования в развитии АГ [4]. Этот сложный процесс сопровождается реорганизацией внеклеточного матрикса, за которую отвечают матриксные металлопротеиназы (ММП), представляющие собой цинк-зависимые ферменты с широкой субстратной специфичностью [5]. Результаты ассоциативных исследований, посвященных анализу связи с АГ полиморфных вариантов ММП, часто противоречивы и отличаются в разных этнических группах [6]. В связи с этим целью настоящего исследования было изучение ассоциации полиморфных локусов rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8*, rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3* с развитием АГ у мужчин Центрально-го черноземья России.

Материалы и методы

Выборка для исследования формировалась на базе кардиологического и неврологического отделений Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа с 2013 по 2016 г. Проведен анализ результатов обследования 821 мужчины: 564 пациентов с АГ и 257 лиц группы контроля. В исследование включались лица русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального черноземья России и не состоящие в родственных связях между собой [7, 8]. АГ была диагностирована согласно диагностическим рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [9]. Критерии включения в группу больных АГ – САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.;

критерии исключения из исследуемой выборки – наличие симптоматических и вторичных гипертензий, печеночной и почечной недостаточности, отказ от участия в исследовании. Критерии включения в группу контроля – уровень САД ниже 140 мм рт. ст. и уровень ДАД ниже 90 мм рт. ст.; критерии исключения из контрольной группы – наличие у респондента метаболического синдрома, аутоиммунных расстройств, онкологических заболеваний. Также учитывались следующие характеристики: ИМТ (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), уровни общего ХС, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП, ТГ, злоупотребление алкоголем, курение. Уровень АД определялся аускультативным методом по Короткову, исследуемые сидели в спокойной обстановке, не допускались курение, употребление алкоголя, чая или кофе, физические нагрузки в течение не менее 1 часа до физикального осмотра [10]. Образцы крови для биохимического анализа отбирались после 8-часового голодания, анализ проводился в Белгородской областной клинической больнице Святителя Иоасафа. Статус курения определяли, как курение, по крайней мере, одной сигареты в день в течение 1 года и более, потребление алкоголя определяли как потребление 50 г алкоголя в день в течение, как минимум, 1 года [10]. Информированное согласие было получено от всех субъектов. Проведение исследования осуществлялось под контролем этического комитета медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. Характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Группы больных АГ и здоровых мужчин значительно отличались по ИМТ, показателям липидного спектра и статусу курения ($p=0,001$), но не отличались по возрасту и статусу употребления алкоголя ($p>0,05$).

Генетический анализ

Пациентам с АГ и мужчинам группы контроля проводилось генотипирование пяти полиморфных локусов rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8*, rs1799750 *MMP1*, rs3025058 *MMP3*. Данные SNP отобраны для исследования согласно представленным ранее критериям [11] ввиду их значимого регуляторного потен-

Таблица 1. Клинические характеристики больных с АГ и лиц контрольной группы

Показатель	Мужчины с АГ (n=564)	Мужчины без АГ (n=257)	P
Возраст (лет)	57,60±8,36	57,54±9,73	0,86
ИМТ (кг/м ²)	30,76±4,52	25,04±2,86	0,001
САД (мм.рт.ст)	175,46±23,15	121,64±10,37	0,001
ДАД (мм.рт.ст)	104,72±12,33	79,18±7,02	0,001
ОХС	5,69±1,14	5,12±1,03	0,001
ХС ЛВП	1,31±0,39	1,53±0,44	0,001
ХС ЛНП	3,75±1,07	3,19±0,72	0,001
ТГ	1,82±1,01	1,12±0,66	0,001
Курение	318 (65,58%)	74 (34,96%)	0,001
Злоупотребление алкоголем	52 (9,30%)	13 (2,29%)	0,17

Данные представлены в виде абсолютного числа больных или среднего значения ± стандартное отклонение. ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности, ТГ – триглицериды.

циала и влияния на экспрессию генов (согласно базе данных HaploReg (v.4.1.) <http://archive.broadinstitute.org>).

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 5 мл, взятая из локтевой вены проба в пластиковые пробирки «Vacutainer®» с ЭДТА. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови проведено стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Исследование анализируемых полиморфизмов осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, последовательности которых представлены в работах Lieve A. с соавт. (2006) и Pratikshya Pradhan-Palikhe с соавт. (2012) [12, 13]. Из групп больных АГ и лиц контрольной группы были случайно выбраны около 5% образцов и их повторное генотипирование показало 100%-ую воспроизводимость.

Статистический анализ

Оценку соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга проводили при помощи критерия χ^2 . Анализ частот аллелей и генотипов в группах больных АГ и в группе контроля проводили в таблицах сопряженности 2x2 с использованием χ^2 -критерия с поправкой Йетса на непрерывность. Расчеты проводились в программе «STATISTICA for Windows 10.0». Ассоциации полиморфных маркеров с развитием АГ выявляли с помощью логистического регрессионного анализа в доминантной, рецессивной и аддитивной генетических моделях с использованием программы PLINK v.2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>). В связи

с тем, что изучаемые полиморфные локусы расположены в одной хромосоме (Ch11, на расстоянии 314,3 kb), проведен анализ ассоциаций гаплотипов по данным полиморфизмам с развитием АГ. Расчет частот гаплотипов и оценку их ассоциаций с заболеванием проводили с помощью логистического регрессионного анализа по ЕМ-алгоритму, в анализ включались гаплотипы с частотой >5%. Коррекцию полученных результатов осуществляли проведением адаптивного пермутационного теста с вычислением p_{perm} , после чего за статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$. Эффекты изучаемых SNP при развитии АГ корректировались с учетом ковариат – ИМТ, уровней общего ХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП, ТГ, курения.

Функциональное значение SNP

Регуляторный потенциал полиморфных локусов изучали с помощью онлайн сервиса HaploReg (v.4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) [14]. Связь референсного (ref) и альтернативного (alt) аллелей SNP с аффинностью мотива ДНК к факторам транскрипции оценивали по разнице между LOD (Logarithm of Odds) scores (показатель, характеризующий степень родства мотива ДНК и ФТ) этих аллелей (alt – ref). Оценку влияния полиморфизма на экспрессию генов (cis-eQTL) проводили по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org>). Характер связи аллеля с уровнем транскрипции генов определяли по коэффициенту линейной регрессии (β), характеризующему изменение нормализованного показателя генной экспрессии на один альтернативный аллель [15]. Учитывались результаты с $p < 8 \times 10^{-5}$, $pFDR \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов в обследованных группах для всех изученных полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов SNP среди больных АГ и в контрольной группе представлены в таблице 2. Выявлены ассоциации полиморфизма rs3025058 MMP3 с развитием АГ.

Установлено, что среди больных АГ частота генотипа 6A/6A rs3025058 в 1,3 раза выше, чем у здоровых мужчин ($p = 0,04$). Данный генотип выступает ФР при развитии АГ (ОШ=1,45; 95% ДИ 1,02–2,05). Согласно данным базы HaploReg (v.4.1), полиморфный локус rs3025058 гена MMP3 располагается в регионах ДНК, связывающихся с гистонами, маркирующими энхансеры (модифицированный гистон H3K4me1) в мезенхимальных клетках, и с транскрипционными факторами CIZ и Gfi1b. При этом аллель 6A, входящий в состав «рискового»

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов матричных металлопротеиназ у мужчин с АГ и в контрольной группе

Локусы	Аллели, генотипы	Больные (n=564), абс. (%)	Контроль (n=257), абс. (%)	ОШ (ДИ)	p
rs11568818 MMP7	G	465 (41,59%)	214 (42,13%)	0,97 (0,79–1,42)	0,84
	A	653 (58,41%)	294 (57,87%)	1,02 (0,82–1,27)	
	AA	94 (16,81%)	46 (18,11%)	0,91 (0,61–1,37)	0,72
	AG	277 (49,55%)	122 (48,03%)	1,06 (0,93–1,12)	0,74
	GG	188 (33,64%)	86 (33,86%)	0,99 (0,71–1,37)	0,99
rs1320632 MMP8	G	90 (8,04%)	45 (8,86%)	0,90 (0,62–1,31)	0,58
	A	1030 (91,96%)	463 (91,14%)	1,11 (0,75–1,64)	
	AA	476 (85,00%)	212 (83,47%)	1,12 (0,73–1,71)	0,64
	AG	78 (13,93%)	39 (15,35%)	0,89 (0,58–1,38)	0,66
	GG	6 (1,01%)	3 (1,18%)	0,91 (0,20–4,61)	0,99
rs11225395 MMP8	T	506 (45,02%)	248 (48,82%)	0,85 (0,70–1,06)	0,15
	C	618 (54,98%)	260 (51,18%)	1,16 (0,94–1,44)	
	CC	173 (30,78%)	70 (27,56%)	1,17 (0,83–1,65)	0,69
	CT	272 (48,40%)	120 (47,24%)	1,05 (0,77–1,43)	0,82
	TT	117 (20,82%)	64 (25,20%)	0,78 (0,54–1,12)	0,19
rs1799750 MMP1	2G	526 (46,63%)	246 (48,05%)	0,94 (0,77–1,17)	0,59
	1G	602 (53,37%)	266 (51,95%)	1,05 (0,85–1,31)	
	1G/1G	160 (28,37%)	74 (28,91%)	0,97 (0,69–1,37)	0,94
	1G/2G	282 (50,00%)	118 (46,09%)	1,17 (0,86–1,59)	0,33
	2G2G	122 (21,63%)	64 (25,00%)	0,82 (0,58–1,19)	0,33
rs3025058 MMP3	5A	501 (44,49%)	254 (49,42%)	0,82 (0,66–1,01)	0,07
	6A	625 (55,51%)	260 (50,58%)	1,21 (0,98–1,51)	
	5A/5A	118 (20,96%)	60 (23,35%)	0,87 (0,60–1,26)	0,49
	5A/6A	265 (47,07%)	134 (52,14%)	0,82 (0,60–1,11)	0,20
	6A/6A	180 (31,97%)	63 (24,51%)	1,45 (1,02–2,05)	0,04

ОШ – показатель отношения шансов, 95% ДИ – его 95% доверительный интервал,

p – уровень значимости (здесь, и далее в таблицах, шрифтом выделены значимые различия).

для развития АГ генотипа, снижает аффинность к транскрипционным факторам CIZ (различие между LOD scores аллелей 6A (alt) и 5A (ref) составляет 1,3) и Gfilb (различие между LOD scores аллелей 6A (alt) и 5A (ref) составляет 1,7). Выявленные эпигенетические эффекты полиморфного локуса rs3025058 гена MMP3 могут быть медико-биологической основой его вовлеченности в развитие АГ. Согласно данным GeneCards ген MMP3 кодирует протеолитический фермент MMP3 (стромелизин 1), который отвечает за деградацию основных компонентов артериальной стенки – фибронектина, ламинина, протеогликанов, желатинов I–V типа, коллагенов III, IV, IX, X (<http://www.genecards.org>). Стромелизин 1 секретируется многими клетками, в том числе эндотелиоцитами, и участвует в цитокиновой сигнализации, что ведет к активации неспецифического воспаления и развитию АГ. Полученные нами данные согласуются с результатами других ассоциативных исследований: по данным литературы, аллель 6A rs3025058 гена MMP3 характеризуется низкой транскрипционной активностью, а его носительство определяет избыточное накопление внеклеточного

матрикса [16]. Полиморфный локус rs3025058 ассоциирован с высокими показателями АД и повышенной артериальной жесткостью в австралийской популяции [17], а генотип 6A/6A связан с высоким риском развития АГ и ИМ у населения Польши [18].

Далее нами был проведен логистический регрессионный анализ ассоциаций рассматриваемых полиморфных локусов с развитием АГ с учетом ковариат. Полученные данные (табл. 3) были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таким образом, при коррекции на ковариаты ассоциации полиморфного локуса rs3025058 MMP3 становятся незначимыми ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что генно-средовые взаимодействия оказывают важное модифицирующее влияние при развитии заболевания и могут нивелировать генетический эффект данного локуса на формирование АГ у мужчин.

Нами проведен анализ частот гаплотипов MMP среди мужчин с АГ и здоровых мужчин (табл. 4).

Установлены три гаплотипа, частота которых достоверно отличается в группах больных АГ и контроля: G-A-C (H4), G-A-C-1G (H11) и G-A-C-1G-6A (H17),



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, №28
Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**

**Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Три показания: АГ,
ИБС: профилактика приступов
стенокардии напряжения;
ХСН (в составе
комбинированной терапии)¹**

АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Краткая инструкция по применению препарата Небилет®. МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа : селективный блокатор β_1 – адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые; более подробную информацию см. в инструкции препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. Со стороны ЖКТ: тошнота, запор, диарея. Со стороны ССС: частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет®
П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
Одобрено 01.2018 RU_Neb_1_2018

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа вовлеченности генотипов *MMP* в развитие АГ

Локусы	Модель	ОШ (95% ДИ)	р
rs11568818 <i>MMP7</i>	Доминантная (AG/GG vs AA); Рецессивная (GG vs AG/AA); Аддитивная (AG vs GG vs AA)	0,72 (0,41-1,26); 0,48 (0,25-0,91); 0,68 (0,47-0,99)	0,95; 0,65; 0,84
rs1320632 <i>MMP8</i>	Доминантная (AG/GG vs AA); Рецессивная (GG vs AG/AA); Аддитивная (AG vs GG vs AA)	0,73 (0,36-1,49); 1,15 (0,86-1,55); 0,82 (0,43-1,57)	0,57; 0,89; 0,59
rs11225395 <i>MMP8</i>	Доминантная (CT/TT vs CC); Рецессивная (TT vs CT/CC); Аддитивная (CT vs TT vs CC)	0,86 (0,48-1,53); 0,76 (0,42-1,39); 0,85 (0,60-1,23)	0,35; 0,16; 0,16
rs1799750 <i>MMP1</i>	Доминантная (1G2G/2G2G vs 1G1G); Рецессивная (2G2G vs 1G2G /1G1G); Аддитивная (1G2G vs 2G2G vs 1G1G)	1,11 (0,64-1,94); 1,05 (0,58-1,89); 1,29 (0,75-1,50)	0,87; 0,29; 0,60
rs3025058 <i>MMP3</i>	Доминантная (5A5A/5A6A vs 6A6A); Рецессивная (5A5A vs 5A6A/6A6A); Аддитивная (5A6A vs 6A6A vs 5A5A)	0,86 (0,50-1,49); 1,01 (0,53-1,92); 0,94 (0,65-1,35)	0,33; 0,98; 0,73

Получено методом логистической регрессии с учетом ковариат – ИМТ, ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, курение.

однако после проведения пермутационного теста различия оставались значимыми только для гаплотипа H11, включающего SNP rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8* и rs1799750 *MMP1* ($p=0,005$, $p_{perm}=0,04$). Данная комбинация является рисковой

в отношении развития заболевания (ОШ=2,58), частота гаплотипа в группе мужчин с АГ в 1,14 раз выше, чем в контрольной группе (15,1 и 13,3% соответственно).

Полиморфные локусы *MMP*, входящие в состав выявленного гаплотипа, имеют выраженный регуля-

Таблица 4. Гаплотипы матричных металлопротеиназ, ассоциированные с развитием артериальной гипертензии у мужчин

№	Полиморфные локусы					Частота гаплотипа		ОШ	р
	rs11568818 <i>MMP7</i>	rs1320632 <i>MMP8</i>	rs11225395 <i>MMP8</i>	rs1799750 <i>MMP1</i>	rs3025058 <i>MMP3</i>	Больные (n=564), (%)	Контроль (n=257), (%)		
H1	A	A	T			13,37	16,88	0,81	0,39
H2	G	A	T			24,84	25,49	0,95	0,79
H3	A	A	C			22,84	23,74	0,79	0,27
H4	G	A	C			30,38	24,90	1,58	0,03
H5	G	A	T	2G		5,74	7,57	0,76	0,41
H6	A	A	C	2G		13,59	13,97	0,87	0,58
H7	G	A	C	2G		15,59	13,69	1,07	0,82
H8	A	A	T	1G		7,79	9,50	0,68	0,25
H9	G	A	T	1G		15,56	15,41	1,06	0,82
H10	A	A	C	1G		10,23	10,36	0,74	0,40
H11	G	A	C	1G		15,11	13,27	2,58	0,005
H12	G	A	T	1G	5A	10,54	10,34	1,22	0,59
H13	A	A	C	1G	5A	6,89	7,61	0,50	0,17
H14	G	A	C	1G	5A	8,57	7,36	2,05	0,16
H15	G	A	T	2G	6A	7,15	8,21	0,60	0,23
H16	A	A	C	2G	6A	11,17	12,72	0,72	0,30
H17	G	A	C	1G	6A	6,82	4,62	4,29	0,02
H18	G	A	C	2G	6A	12,16	9,82	1,50	0,31

Получено методом логистической регрессии с учетом ковариат – ИМТ, ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, курение.

торный потенциал (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>). Так, все четыре полиморфных локуса располагаются в регионах ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами (H3K4me1 и H3K4me3), маркирующими энхансеры и промоторы (в эндотелиоцитах, клетках периферической крови, гемопоэтических стволовых клетках, клетках головного мозга, предшественниках фибробластов и др.). Данные SNP локализованы в регионах ДНК, гиперчувствительных к DNКазе-1 в 15 различных тканях. Полиморфный локус rs11568818 *MMP7* расположен в сайтах связывания регуляторных белков TBP, CFOS, CJUN и в регионе регуляторных мотивов ДНК, связывающихся с транскрипционными факторами Foxa_known1, GR_known4, PLZF и Pou5f1_known2. Согласно базе данных GeneCards ген *MMP7* кодирует MMP7 (матрилизин 1), которая разрушает эластин, протеогликан, фибронектин, казеин и участвует в заживлении ран и костном ремоделировании, а также миграции, пролиферации и апоптозе клеток (<http://www.genecards.org/>). При помощи анализа in silico (<http://www.gtexportal.org/>) выявлена связь полиморфного локуса rs11568818 *MMP7* с экспрессией генов (cis-eQTL). Так, аллель G, входящий в состав рискованного гаплотипа, ассоциирован с низким уровнем экспрессии гена *MMP7* в легких (коэффициент линейной регрессии $\beta = -0,351$, $p = 8,1 \cdot 10^{-14}$, $FDR \leq 0,05$), поджелудочной железе ($\beta = -0,312$, $p = 5,1 \cdot 10^{-11}$, $FDR \leq 0,05$), печени ($\beta = -0,459$, $p = 1,2 \cdot 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$) и других органах. Анализ вовлеченности полиморфизма rs11568818 гена *MMP7* в развитие АГ и ее осложнений проводился и в других ассоциативных исследованиях. Так, в работе Jormsjö S. с соавт. показано, что у носителей генотипа GG rs11568818 *MMP7* в шведской популяции регистрируется повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии [19]. В индийской популяции, напротив, не установлено ассоциаций данного полиморфного маркера с развитием АГ и ее осложнений [20].

SNP rs1320632 гена *MMP8* расположен в регионе ДНК, который связывается с транскрипционными факторами CAC-binding-protein, Foxc1_2, GATA_known13, GCM, MAZ и PRDM1_known1. Ген *MMP8* кодирует металлопептидазу 8 (коллагеназа нейтрофилов), при этом в результате альтернативного сплайсинга образуется множество активных изоформ данного фермента с различными N-концами. Коллагеназа нейтрофилов отвечает за деградацию интерстициальных коллагенов I–III типов и активацию хемокинов и факторов роста, участвует в клеточной пролиферации, дифференцировке клеток, апоптозе, ангиогенезе и онкогенезе (<http://www.genecards.org/>). Согласно

данным литературы *MMP8* вовлечена в производство вазоактивного АП, а у животных с дефицитом данной протеиназы отмечается снижение уровня АД [21]. При анализе in silico получено, что полиморфный вариант G локуса rs1320632 *MMP8* связан с более низким уровнем экспрессии гена *MMP27* в скелетной мускулатуре ($\beta = -0,467$, $p = 1,2 \cdot 10^{-8}$, $FDR \leq 0,05$), нервной ткани ($\beta = -0,544$, $p = 3,6 \cdot 10^{-8}$, $FDR \leq 0,05$) и др. Установлено, что SNP rs11225395 гена *MMP8* влияет на уровень экспрессии генов *MMP27* и *RP11-817J15.3*. Аллель C, входящий в состав «рискованного» в отношении развития АГ гаплотипа, ассоциирован с низким уровнем экспрессии гена *MMP27* в периферической крови ($\beta = -0,228$, $p = 4,8 \cdot 10^{-9}$, $FDR \leq 0,05$), мышцах ($\beta = -0,218$, $p = 9,2 \cdot 10^{-6}$, $FDR \leq 0,05$) и гена *RP11-817J15.3* в крови ($\beta = -0,187$, $p = 3,8 \cdot 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$) и тонком кишечнике ($\beta = -0,413$, $p = 2,1 \cdot 10^{-5}$, $FDR \leq 0,05$). Согласно GeneCards ген *MMP27* кодирует одноименный фермент, субстратом для которого выступают казеин и желатин, а функциональное значение гена *RP11-817J15.3* у млекопитающих в настоящий момент изучено слабо. При изучении сербского населения установлены ассоциации полиморфных локусов rs11225395 и rs1320632 гена *MMP8* с развитием атеросклероза сонных артерий у больных АГ [22], что согласуется с результатами настоящего исследования.

Полиморфный локус rs1799750 гена *MMP1* расположен в регионе ДНК, который связывается с регуляторными белками CFOS и GATA2, а также в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с 21 транскрипционным фактором. Данные The Human Gene Database свидетельствуют, что ген *MMP1* кодирует *MMP1* (коллагеназа 1). Альтернативный сплайсинг приводит к образованию нескольких вариантов транскриптов, кодирующих различные изоформы, которые впоследствии подвергаются протеолизу. Коллагеназа 1 характеризуется гидролитической активностью, сходной с *MMP8*, и задействована в цитокиновой сигнализации, процессах регенерации и ремоделирования (<http://www.genecards.org/>). Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с литературными данными по этому вопросу. У носителей генотипа 1G/1G по локусу rs1799750 регистрируется снижение уровня *MMP1* в плазме крови и избыточное накопление внеклеточного матрикса, что приводит к стенозу артерий и повышению АД [23]. Ранее проведенные исследования также свидетельствуют о вовлеченности rs1799750 *MMP1* в развитие осложнений АГ – ишемического инсульта в китайской популяции [24] и ИМ у населения Бразилии [25].

Итак, полиморфные локусы rs11568818, rs1320632, rs11225395 и rs1799750 генов *MMP* характеризуются выраженными эпигенетическими эффектами – изменяют аффинность регуляторных мотивов ДНК к 31 транскрипционному фактору, располагаются в регионах ДНК, которые связываются с 4 регуляторными белками и гистонами, маркирующими энхансеры и промоторы. Изученные полиморфные маркеры влияют на уровень экспрессии генов, что может лежать в основе выявленных нами ассоциаций этих SNP с развитием АГ. Половые различия в вовлеченности полиморфных локусов *MMP* в развитие сердечно-сосудистой патологии выявлены в исследованиях Djuric T. с соавт. [26] и Giannakos E. с соавт. [27]. Следует отметить, что в ряде работ установлен половой диморфизм в связи генов-кандидатов с развитием инсульта, ИМ, СД и других мультифакториальных заболеваний [28–30].

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о значимой роли полиморфных локусов *MMP* в развитии АГ у мужчин. Гаплотип G-A-C-1G, включающий rs11568818 *MMP7*, rs1320632 *MMP8*, rs11225395 *MMP8* и rs1799750 *MMP1*, ассоциирован с высоким риском развития АГ у мужчин (ОШ=2,58, $p_{perm}=0,04$). Изученные SNP расположены в регионах ДНК, которые связываются с модифицированными гистонами, маркирующими активные энхансеры и промоторы, и регуляторными белками TBP, CJUN, CFOS и GATA2. Кроме этого, исследованные полиморфные варианты оказывают влияние на уровень экспрессии генов *MMP7*, *MMP27* и *RP11-817J15.3* (в периферической крови, скелетной мускулатуре, нервной ткани и др.).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018;36(12):2284–309. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001961
- Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5
- Quan H, Chen G, Walker RL, Wielgosz A, Dai S, Tu K et al. Incidence, cardiovascular complications and mortality of hypertension by sex and ethnicity. *Heart*. 2013;99(10):715–21. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303152
- Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:1–14. DOI: 10.1155/2013/928315
- Cauwe B, Van den Steen PE, Opdenakker G. The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2007;42(3):113–85. DOI: 10.1080/10409230701340019
- Moskalenko M.I. The involvement of genes of matrix metalloproteinases in the development of arterial hypertension and its complication (review). *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(1):53–69. [Russian: Москаленко М.И. Вовлеченность генов матриксных металлопротеиназ в формирование артериальной гипертензии и ее осложнений (обзор). Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):53–69]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-53-69
- Rudykh N.A., Sirotina S.S. Genetic interrelations of Russian and Ukrainian populations of Belgorod region. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2015;1 (3):72–9. [Russian: Рудых Н.А., Сиротина С.С. Генетические соотношения русских и украинских популяций Белгородской области. Научный результат. Медицина и Фармация. 2015;1(3):72–9]. DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-72-9
- Sorokina I.N., Rudykh N.A., Bezmenova I.N., Polyakova I.S. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4):20–30. [Russian: Сорокина И.Н., Рудых Н.А., Безменова И.Н., Полякова И.С. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):20–30]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
- Britov A. N., Pozdnyakov Yu. M., Volkova E. G., Drapkina O. M., Еганиян Р.А., Kislyak O. A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10 (6 S2):2–64. [Russian: Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганиян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6 S2):2–64]
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D42–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
- Ponomarenko I.V. Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies. *Research Result. Medicine and Pharmacy*. 2018;4(2):40–54. [Russian: Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):40–54]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5
- Pradhan-Palikhe P, Pussinen PJ, Vikatmaa P, Palikhe A, Kivimäki AS, Lepäntalo M et al. Single nucleotide polymorphism – 799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease. *Innate Immunity*. 2012;18(3):511–7. DOI: 10.1177/1753425911423852
- Lièvre A, Milet J, Carayol J, Le Corre D, Milan C, Pariente A et al. Genetic polymorphisms of *MMP1*, *MMP3* and *MMP7* gene promoter and risk of colorectal adenoma. *BMC Cancer*. 2006;6(1):270. DOI: 10.1186/1471-2407-6-270

14. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877–81. DOI: 10.1093/nar/gkv1340
15. GTEx Consortium. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):204–13. DOI: 10.1038/nature24277
16. Hu W, Ye Y, Yin Y, Sang P, Li L, Wang J et al. Association of matrix metalloprotease 1, 3, and 12 polymorphisms with rheumatic heart disease in a Chinese Han population. *BMC Medical Genetics*. 2018;19(1):27. DOI: 10.1186/s12881-018-0538-4
17. Beilby JP, Chapman CML, Palmer LJ, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Stromelysin-1 (*MMP3*) gene 5A/6A promoter polymorphism is associated with blood pressure in a community population. *Journal of Hypertension*. 2005;23(3):537–42. PMID: 15716694
18. Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, Sakowicz B, Pietrucha T. Genetic Polymorphisms and the Risk of Myocardial Infarction in Patients Under 45 Years of Age. *Biochemical Genetics*. 2013;51(3–4):230–42. DOI: 10.1007/s10528-012-9558-5
19. Jormsjö S, Whatling C, Walter DH, Zeiher AM, Hamsten A, Eriksson P. Allele-Specific Regulation of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Activity Is Associated with Coronary Artery Luminal Dimensions Among Hypercholesterolemic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21(11):1834–9. DOI: 10.1161/hq1101.098229
20. Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Association of matrix metalloproteinases (*MMP2*, *MMP7* and *MMP9*) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(19–20):1668–74. DOI: 10.1016/j.cca.2012.05.012
21. Mallat Z. Matrix Metalloproteinase-8 and the Regulation of Blood Pressure, Vascular Inflammation, and Atherosclerotic Lesion Growth. *Circulation Research*. 2009;105(9):827–9. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208595
22. Hoseini SM, Kalantari A, Afarideh M, Noshad S, Behdadnia A, Nakhjavani M et al. Evaluation of plasma *MMP8*, *MMP9* and *TIMP1* identifies candidate cardiometabolic risk marker in metabolic syndrome: results from double-blinded nested case–control study. *Metabolism*. 2015;64(4):527–38. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.12.009
23. Lin T-H, Yang S-F, Chiu C-C, Su H-M, Wang C-L, Voon W-C et al. Matrix metalloproteinase-1 mitral expression and – 1607 1G/2G gene promoter polymorphism in mitral chordae tendinae rupture. *Translational Research*. 2013;161(5):406–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.10.002
24. Zhang G, Li W, Guo Y, Li D, Liu Y, Xu S. *MMP* Gene Polymorphisms, *MMP1* -1607 1G/2G, -519 A/G, and *MMP12* -82 A/G, and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2018;27(1):140–52. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.021
25. Velho FM, Cohen CR, Santos KG, Silvello D, Martinelli N, Biolo A et al. Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases in Systolic Heart Failure: Role on Disease Susceptibility, Phenotypic Characteristics, and Prognosis. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(2):115–21. DOI: 10.1016/j.cardfail.2010.09.017
26. Djurić T, Živković M, Stanković A, Mečanin S, Alavantić D. Endothelial NOS G894 T and *MMP3* 5A/6A gene polymorphisms and hypertension in Serbian population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2005;19(6):241–6. DOI: 10.1002/jcla.20085
27. Giannakos E, Vardali E, Bartekova M, Fogarassyova M, Barancik M, Radosinska J. Changes in activities of circulating *MMP2* and *MMP9* in patients suffering from heart failure in relation to gender, hypertension and treatment: a cross-sectional study. *Physiological Research*. 2016;65(Suppl 1):S149–152. PMID: 27643937
28. Alehagen U, Olsen RS, Länne T, Matussek A, Wågsäter D. PDGF-D gene polymorphism is associated with increased cardiovascular mortality in elderly men. *BMC Medical Genetics*. 2016;17(1):62. DOI: 10.1186/s12881-016-0325-z
29. Gammelmark A, Nielsen MS, Lundbye-Christensen S, Tjønneland A, Schmidt EB, Overvad K. Common Polymorphisms in the 5-Lipoxygenase Pathway and Risk of Incident Myocardial Infarction: A Danish Case-Cohort Study. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0167217. DOI: 10.1371/journal.pone.0167217
30. Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Konoplya A.I. The role of polymorphisms of glutamate-cysteine ligase in type 2 diabetes mellitus susceptibility in Kursk population. Научный Результат. Медицина И Фармация. 2018;4 (1):39–52. [Russian: Азарова Ю. Э., Клесова Е. Ю., Конопля А. И. Роль полиморфизмов генов глутаматцистеинлигазы в развитии сахарного диабета 2 типа у жителей Курской области. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(1):39–52]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-1-39-52

Статья поступила 19.07.18 (Received 19.07.18)

Стойко О. А.¹, Шалаев С. В.²¹ – ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55,² – ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» МЗ РФ, 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, функциональная активность тромбоцитов, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антитромбоцитарная терапия

Ссылка для цитирования: Стойко О. А., Шалаев С. В. Клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных ОКС без подъемов сегмента ST. Кардиология. 2019;59(7S):40–46

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. В условиях длительного наблюдения оценить клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). **Материалы и методы.** В исследование включили 120 пациентов с ОКСбпST, подвергшихся стентированию коронарных артерий (КА). Агрегацию тромбоцитов оценивали методом импедансометрии после назначения нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов. Больных разделили на две сопоставимые по полу и возрасту группы: с низкой остаточной реактивностью тромбоцитов (НОРТ) от 0 до 5 Ом (n=90) и с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) ≥6 Ом, (n=30). Разделение проведено согласно полученным результатам референсных значений в контрольной группе добровольцев. Проведена сравнительная оценка клинико-лабораторных и инструментальных показателей, а также частоты развития комбинированной конечной точки (ишемических событий) и кровотечений в период наблюдения – в среднем в течение 16±6 месяцев. **Результаты.** Пациенты с ВОРТ были исходно тяжелее, в группе чаще регистрировались больные со стенокардией напряжения III функционального класса, фибрилляцией предсердий, перенесенным инфарктом миокарда, у них был выше сердечно-сосудистый риск по шкале GRACE (202,6±11 и 148,6±7, p=0,03), чаще регистрировались повышение уровня тропонина Т в крови (70,0 и 45,5%, p=0,02), а также острая окклюзия в КА (66,6% и 42,2, p=0,02). Развитие комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализации в связи с острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом в период наблюдения у пациентов с ВОРТ, регистрировалось чаще (40 и 20,7%, p=0,04). У пациентов с АДФ-агрегацией тромбоцитов 0 и 1 Ом включительно был выше риск развития геморрагических событий, по сравнению с больными с АДФ-агрегацией от 2 Ом и выше (17,1 и 2,1%, относительный риск 8,05; 95% доверительный интервал: 1,1–59,9, p=0,01). **Заключение.** Сохранение ВОРТ после нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов у больных ОКСбпST ассоциировалась с развитием повторных атеротромботических событий. Крайне низкие показатели резидуальной агрегации тромбоцитов ассоциировались с большей частотой развития кровотечений.

Stoyko O. A.¹, Shalaev S. V.²¹ – Regional Clinical Hospital #1 of Tyumen Region, Kotovskogo 55, Tyumen 625023,² – Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Odesskaya str. 54

CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF THE RESIDUAL ACTIVITY OF PLATELETS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION

Keywords: acute coronary syndrome without ST segment elevation, functional activity of platelets, transcatheter coronary intervention, double antiplatelet therapy

For citation: Stoyko O. A., Shalaev S. V. Clinical and prognostic value of the residual activity of platelets in patients with acute coronary syndrome without st segment elevation. Kardiologiya. 2019;59(7S):40–46

SUMMARY

Aim. To study clinical prognostic value of residual platelet activity in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. **Material and methods.** The study included 120 patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation (NSTEMI ACS) with coronary artery stenting. Testing of residual reactivity of platelets in the subjects was carried out after loading doses of aspirin and P2Y₁₂-inhibitors. Patients were divided into two groups comparable in gender and age: with low residual reactivity of platelets (LRR), n=90 and with high residual reactivity of platelets (HRR), n=30. Between the groups a comparative assessment of clinical-laboratory and instrumental indicators, development of a combined end point (ischemic events) and bleeding during

follow-up (16 ± 6 months). *Results.* The group with HRR was initially heavier: patients with angina pectoris of functional class III, atrial fibrillation, myocardial infarction, was a higher risk on the GRACE ($202,6 \pm 11$ vs. $148,6 \pm 7$, $p=0,03$), increased levels of Troponin T ($70,0$ vs. $45,5\%$, $p=0,02$), acute occlusion in the coronary arteries ($66,6$ vs. $42,4\%$, $p=0,02$). The combined endpoint was more often reported in patients with HRR (40 vs. $20,7\%$, $p=0,04$). Patients with ADP-aggregation of platelets in the range $0-1$ Om had a greater risk of developing hemorrhagic events ($17,1$ vs. $2,1\%$, RR $8,05$ CI: $1,1-59,9$, $p=0,01$). *Conclusion.* In patients with NSTEMI ACS after loading doses of aspirin and P2Y₁₂-inhibitor was associated with the development of repeated atherothrombotic events. Very low LRR was associated with the development of bleeding.

Information about the corresponding author: Stoiko O.A., e-mail: sopra_arpos@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, ОКС остаются ведущими причинами смертности, как в России, так и в большинстве развитых стран мира. ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) – самый распространенный вариант ОКС и частое показание к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) [1]. Данная группа пациентов весьма гетерогенна и характеризуется вариабельным прогнозом: несмотря на применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), серьезной проблемой остаются повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, связанные, в том числе, с недостаточным или избыточным подавлением функции тромбоцитов [2]. Литературные данные свидетельствуют, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) у больных с ОКС ассоциируется с развитием ишемических осложнений (включая ранний тромбоз стента), а низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ) – с развитием кровотечений [3–7]. В повседневной практике врача-кардиолога оценка функции тромбоцитов не проводится в связи со слабой доказательной базой. Мониторирование агрегации тромбоцитов (функциональной активности тромбоцитов) согласно результатам многочисленных исследований целесообразно использовать лишь в определенных клинических ситуациях, связанных с высоким риском тромботических/геморрагических осложнений, при подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТТ, при переходе от одного антитромбоцитарного препарата к другому, либо при применении дженериков, в ряде случаев – при подготовке пациента к экстренному хирургическому вмешательству (класс рекомендаций IIb) [8]. Однако несмотря на сформулированные показания, дискуссия о рутинном применении тестирования функции тромбоцитов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска продолжается. Кроме того, нет полного согласия между исследователями относительно стандартизации методов тестирования (импедансная агрегатометрия, агрегатометрия с применением картриджей VerifyNow, VASP – vasodilator-stimulated phosphoprotein, PFA-100 – platelet function analysis и др.) и общепринятых пороговых значений [6].

В настоящем исследовании предпринята попытка в процессе длительного наблюдения больных с ОКСбпST оценить клинико-прогностическое значение резидуальной (после назначения нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов) активности тромбоцитов.

Материалы и методы

Набор пациентов проводился на базе Областной клинической больницы № 1 (г. Тюмень) в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критериями включения были: 1) ОКСбпST: диагностировался при жалобах пациента на боль в груди, выявлении изменений на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST или инверсии зубца T более чем в двух смежных отведениях, повышении уровня тропонина T (ТнТ) более чем на $0,05$ нг/мл, дестабилизации ранее стабильной стенокардии (прогрессирующей стенокардии на уровне III–IV ФК), впервые возникшего ангинозного приступа или ранней постинфарктной стенокардии; 2) ЧКВ со стентированием коронарных артерий (КА); 3) возраст старше 18 лет; 4) информированное согласие больного. Критериями исключения из исследования являлись: тяжелая сопутствующая патология, СН IV ФК.

Из 270 наблюдавшихся больных с ОКС в исследование включили 120 пациентов с ОКСбпST в возрасте от 35 до 78 лет ($62 \pm 7,9$ года), преобладали мужчины (75%). Всем исследуемым в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ОКС [9] выполняли лабораторные и инструментальные методы обследования, в том числе коронароангиографию (КАГ) и по показаниям – стентирование КА. В период госпитализации и в течение года после выписки проводилась медикаментозная терапия, включавшая ДАТТ: аспирин совместно с клопидогрелом ($n=86$) либо тикагрелором ($n=34$). Выбор P2Y₁₂ – блокатора рецептора тромбоцитов определял лечащий врач.

Специальное исследование по оценке исходного уровня агрегации тромбоцитов проводилось на аппарате Chrono-log (модель 590) с индуктором аденозин-дифосфатом (АДФ – 10 ммоль/л) в первые сутки ($16,9 \pm 7,0$ часов) госпитализации. Для определения референсного значения АДФ-агрегации тромбоцитов на данном аппарате обследовано 20 добровольцев без клинических проявлений атеросклероза, гиперлипидемии, аутоиммунных и острых воспалительных заболеваний, не принимавших антитромбоцитарные препараты в возрасте от 25 до 45 лет ($33,2 \pm 5,3$ лет). Показатели агрегатометрии варьировали от 4 до 12 Ом, медиана составила 6,3 Ом – она была условно принята за норму. Больные с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов ниже медианы контрольной группы (от 0 до 5 Ом) были

отнесены к группе НОРТ, больные с АДФ-агрегацией тромбоцитов ≥ 6 Ом – к группе ВОРТ. Изучены различия между группами по клинико-лабораторным и инструментальным показателям. Для оценки индивидуальной реакции на проводимую ДАТТ в разных комбинациях (аспирин совместно с клопидогрелом либо тикагрелором) пациентам выполнялось повторное исследование функции тромбоцитов спустя 3 месяца после выписки. Приверженность к ДАТТ в течение года (составила 96%) определялась путем опроса пациентов о приеме лекарственных препаратов и оценивалась по качественному показателю (привержен/не привержен).

Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 16 ± 6 месяцев. Судьба больных выяснялась при повторных визитах (через 3-6-9-12 месяцев после выписки), а также при анализе основной медицинской документации (истории болезни, свидетельства о смерти). В качестве конечной точки учитывалась суммарная частота следующих событий: сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в связи с ОКС (ИМ и нестабильная стенокардия), ишемический инсульт. Отдельно регистрировались геморрагические события – большие и малые кровотечения по критериям TIMI [10].

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS (версия 19) и STATISTICA 6.0. Данные представлены в виде абсолютного числа и доли (n, %). Тестирование параметров распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При правильном распределении с помощью методов описательной статистики вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от средней величины ($M \pm SD$). При сравнении количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При сравнении дискретных переменных использовали двусторонний точный критерий Фишера. Исследование связей определяли путем однофакторного корреляционного анализа, в зависимости от вида распределения применялся коэффициент корреляции Пирсона либо Спирмена. Динамику изучаемого показателя оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Вероятность наступления изучаемого исхода в определенный период времени анализировалось методом Каплана-Мейера. Относительный риск развития изучаемых событий рассчитывали при помощи таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ОР (95% ДИ)). Различия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди больных с ОКСбпСТ были широко распространены ФР ИБС: курение (40,0%), избыточная масса тела и ожирение (91%), АГ (87,0%), гиперлипидемия (80%), СД 2 типа (22,5%). По результатам диагностической КАГ стенозы в КА $\geq 50\%$ зарегистрированы у 120 (100%) больных, у 106 (88%) пациентов были выявлены стенозы КА более 75%. Преобладали многососудистое поражение КА (76%), а так-

же локализация стенозов в сегментах передней нисходящей артерии и огибающей артерии. Всем больным были имплантированы стенты (в 45% с лекарственным покрытием) в «симптом-связанную» КА.

Исходный уровень АДФ – агрегации тромбоцитов (функциональной активности тромбоцитов) у обследованных варьировал от 0 до 20 Ом, медиана и 95% ДИ составили 3,2 (2,3–4,0) Ом. Установлена положительная связь данного показателя с фибрилляцией предсердий ($r=0,4$, $p=0,007$), уровнем ТнТ в крови ($r=0,2$, $p=0,03$), а также с риском по шкале GRACE ($r=0,4$, $p=0,002$). Несмотря на то, что сравниваемые группы ВОРТ и НОРТ были сопоставимы по основным факторам сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, статус курения, АГ, стенокардии напряжения I и II ФК, ХСН, СД 2 типа, дислипидемия), больные с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов ≥ 6 Ом были исходно тяжелее и имели менее благоприятный прогноз. Как видно из таблицы 1, в данной группе чаще регистрировались стенокардия напряжения III ФК, фибрилляция предсердий, дилатация ЛЖ, ожирение 3-й степени, чаще отмечалось повышение уровня маркеров некроза миокарда, острая окклюзия КА, был выше риск по шкале GRACE.

В госпитальном периоде зарегистрировано 14 неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, из них в 9 случаях осложнения носили кардиальный характер (рецидивирующая ишемия – чаще у больных с ВОРТ, чем с НОРТ: 17 и 4%, $p=0,028$); в 5 случаях отмечались послеоперационные пульсирующие гематомы, достоверно не зависящие от уровня ФАТ (чаще при трансфemorальном доступе, чем при транскатетеральном – 16,6 и 3,5%, $p=0,006$).

В динамике на фоне лечения ДАТТ уровень АДФ-агрегации тромбоцитов достоверно снизился (3,2 (2,3–4,0) и 2,0 (1,4–2,6), $p=0,024$). Снижение функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) произошло у 50 (42,7%) больных, зависело от исходного значения агрегации тромбоцитов (наибольшее – у лиц с более высоким исходным уровнем, $r=0,3$, $p=0,001$) и от принимаемого блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и клопидогрел – 60,6 и 35,7%, $p=0,01$). Данные воспроизводят результаты ранее проведенных исследований, установивших, что тикагрелор, являясь активным веществом, эффективнее подавляет ФАТ у больных с ОКС и ВОРТ в сравнении с клопидогрелом, который, являясь пролекарством, проходит метаболическую трансформацию в печени до активного состояния [11, 12]. У 60 (51,3%) больных ФАТ была на прежнем уровне, преимущественно 0 Ом (65%). У 7 (5,9%) больных отмечалось повышение данного показателя, незначительно коррелировавшее с индексом курильщика ($r=0,4$, $p=0,001$), частотой обострения ИБС ($r=0,3$, $p=0,002$) и нарушением режима приема ДАТТ ($r=0,3$, $p=0,01$).

Исследование завершили 117 пациентов. В таблице 2 приведен сравнительный анализ сердечно-сосудистых исходов у больных с ВОРТ и НОРТ в период длительного наблю-



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках.
ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КлКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1. Таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системного тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе). При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развития симптомов ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^б), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины^а), лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях.
^б наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchhof P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с НОРТ и ВОРТ

Показатель	НОРТ, n=90	ВОРТ, n=30	p
Стенокардия напряжения ФК III, n (%)	3 (3,3)	5 (16,6)	0,01
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (3,3)	6 (20)	0,01
Давность ИМ <1 года, n (%)	4 (4,4)	5 (16,6)	0,02
Ожирение 3-й степени, n (%)	3 (3,3)	4 (13,3)	0,04
Сопутствующая патология ¹ , n (%)	54 (60)	28 (93,3)	0,0007
Средняя ЧСС, уд/мин, (M±SD)	73,3±0,9	80,6±5,0	0,03
Нарушение гликемии натощак, n (%)	9 (10)	8 (26,7)	0,02
Тропонин Т ≥0,05 нг/мл, n (%)	41 (45,5)	21 (70)	0,02
МВ КФК >9,5 ЕД/л, n (%)	47 (52,2)	23 (76,6)	0,01
GRACE, баллы, (M±SD)	148,6±7,0	202,6±11	0,03
КДР ЛЖ >5,7 см, n (%)	16 (17,7)	14 (46,6)	0,002
Острая окклюзия КА, n (%)	38 (42,4)	20 (66,6)	0,02

¹ – заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания легких, заболевания щитовидной железы, СД 2-го типа, заболевания почек, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей. НОРТ – низкая остаточная реактивность тромбоцитов, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, МВ КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ, КА – коронарная артерия.

дення. Между группами установлены достоверные различия в доле пациентов, достигших комбинированной конечной точки, умерших пациентов, и тех, кому потребовалась госпитализация. Следует отметить, что в каждой группе преобладали госпитализации экстренного характера в связи с обострением ИБС.

Зарегистрировано 36 (30,8%) случаев обострения ИБС. При этом частота данных событий у пациентов с ВОРТ в сравнении с пациентами с НОРТ была выше в первые 3 месяца наблюдения (23,3 и 5,7%, $p=0,007$) и до 6 месяцев (33,3 и 14,9%, $p=0,02$). После 6 месяцев наблюдения частота обострений ИБС значительно уменьшалась и различия между группами не регистрировались (10 и 10,3%, $p=0,9$). Среди причин обострения ИБС в 11 (30,5%) случаях был тромбоз либо рестеноз в стенте. К рестенозам ($n=9$) предрасполагали такие факторы, как ИМ в анамнезе ($r=0,5$, $p=0,0007$),

КАГ в анамнезе ($r=0,4$, $p=0,0007$), прием аспирина в предшествующие госпитализации 7 дней ($r=0,5$, $p=0,002$), высокий риск по шкале GRACE ($r=0,5$, $p=0,02$). Не установлено достоверной связи типа стента (голометаллический либо с лекарственным покрытием), а также ВОРТ с развитием рестеноза. Не установлено достоверной связи принимаемого P2Y₁₂-блокатора рецепторов тромбоцитов с развитием комбинированной конечной точки (клопидогрел и тикагрелор – 27,4 и 21,2%, $p=0,5$). Тем не менее у пациентов, принимавших клопидогрел, в сравнении с пациентами, принимавшими тикагрелор, преобладало количество экстренных госпитализаций (40,1 и 21,2%, $p=0,055$). Частота обострения ИБС в виде нестабильной стенокардии была больше среди больных, принимавших клопидогрел (27,4 и 9,1%, $p=0,02$). Вероятно, среди исследуемых были пациенты с генетической резистентностью к данному P2Y₁₂-блокатору (носительство

Таблица 2. Сравнительная характеристика исходов в исследованных группах больных в период длительного наблюдения

Исходы, n (%)	Исходно, НОРТ, n=87	Исходно, ВОРТ, n=30	p (F)
Комбинированная конечная точка, n (%)	18 (20,7)	12 (40)	0,04
Умерли, n (%)			
– вследствие ИМ	0	2 (6,6)	0,01
– от других причин	0	0	–
Кровотечения по ТИМІ, n (%)	12 (13,8)	1 (3,3)	0,1
Общее количество госпитализаций, n (%)	42 (48,3)	24 (80)	0,003
– плановые госпитализации	16 (18,3)	9 (30)	0,1
– экстренные госпитализации:	26 (30)	15 (50)	0,05
1) ИМ, НС	23 (26,4)	13 (43,3)	0,08
– в том числе в связи с нефатальным ИМ	5 (5,7)	3 (10)	0,4
– в том числе в связи с НС	18 (20,7)	8 (26,6)	0,5
2) в связи с нарушением ритма	1 (1,1)	1 (3,3)	0,4
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	0	1 (3,3)	0,01
Повторные реваскуляризации, n (%)	25 (28,7)	15 (50)	0,03

НОРТ – низкая остаточная реактивность тромбоцитов, ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов, НС – нестабильная стенокардия.

аллельного варианта CYP2C19*2 связано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела и встречается в среднем у 21% больных) [13, 14].

Кровотечения зарегистрированы у 13 (11,1%) обследованных, из них 2 (1,7%) больших – желудочно-кишечное и носовое, потребовавшие госпитализации. Уровень исходной ФАТ у больных, перенесших кровотечения, был ниже, чем у больных без кровотечения ($1,0 \pm 0,7$ и $3,5 \pm 0,4$ Ом, $p=0,02$). Также у данных больных был ниже уровень ФАТ, определяемый через 3 месяца ($0,2 \pm 0,1$ и $2,4 \pm 0,3$ Ом, $p=0,004$). Установлено, что среди больных, перенесших кровотечения, преобладали лица с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов от 0 до 1 Ом ($n=70$). Дальнейший анализ показал, что при АДФ-агрегации тромбоцитов в данном диапазоне восьмикратно увеличивался риск развития кровотечений в период ближайшего года наблюдения ($17,1$ и $2,1\%$, ОР 8,05; 95% ДИ: 1,1–59,9, $p=0,01$). Следует отметить, что кровотечения недостоверно, но чаще развивались среди пациентов, принимавших тикагрелор (18,2% и 8,3%, $p=0,1$), что может быть связано с более мощным действием данного препарата на тромбоциты [11, 12].

Обсуждение

Применение ДАТТ в течение последующих 12 месяцев у больных с ОКС доказало свою эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с монотерапией аспирином [15, 16], однако развитие повторных сердечно-сосудистых событий остается актуальной проблемой. Так, по результатам анализа Национального регистра по ИМ Швеции ($n=97\,254$), установлено, что у 18,3% выписанных больных регистрировались повторные ишемические события в течение года [17]. Частота развития обострений ИБС в настоящем исследовании за период 16 ± 6 месяцев составила 30,8% и была наиболее высокой в первые 3 месяца наблюдения. Наблюдаемая частота событий выше данных, полученных в исследовании PROSPECT, включавшем 697 пациентов с ОКС после успешного коронарного стентирования (2011 г.), в котором сумма атеротромботических событий за 3 года составила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после выписки [18].

Безусловно, рецидиву ишемических событий способствует не только тяжесть атеросклеротического процесса, но и факторы, усугубляющие прогноз: пожилой возраст, курение, СД, АГ, ИМ в анамнезе, многососудистое поражение КА, низкая ФВ ЛЖ, низкая приверженность к терапии и т.д. Накоплены данные о связи недостаточного подавления активности тромбоцитов с риском сердечно-сосудистых осложнений [7, 19, 20]. Новизна проведенного нами исследования заключается в попытке получения ответа на вопрос – возможно ли у больных ОКСбпСТ, на основании исходного (на старте лечения) «ответа» тромбоцитов на нагрузочные дозы аспирина и P2Y₁₂-блокатора (клопидогрел либо тика-

грелор), получить дополнительную информацию о риске дальнейших сердечно-сосудистых событий, с одной стороны, и о вероятности развития геморрагических осложнений – с другой.

Установлено, что после ДАТТ в нагрузочных дозах около 25% больных с ОКСбпСТ в течение первых суток сохраняют ВОРТ. Эта группа больных имела высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий как в госпитальном периоде, так и в период длительного наблюдения. Сохранение ВОРТ после нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокаторов позволяет выделить среди больных с ОКСбпСТ лиц с высоким риском ишемических событий на протяжении последующих 10–22 (в среднем 16) месяцев. При этом кумулятивная частота случаев сердечно-сосудистой смерти либо повторных госпитализаций в связи с ОКС, либо ишемического инсульта в группе больных с ВОРТ существенно выше по отношению к лицам с НОРТ. Полученные данные воспроизводят результаты исследований различных авторов, подтвердивших ассоциацию ВОРТ с развитием неблагоприятных кардиальных осложнений [3–6]. При этом взаимосвязь уровня ФАТ с рестенозом/тромбозом в стенте не была установлена. Вероятно, для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение более масштабного исследования, так как по данным регистра ADAPT-DES ($n=8\,583$ пациента с ИБС, из них 50% с ОКС, перенесших стентирование КА, 2013 г., оценка ФАТ методом VerifyNow) доказано, что PRU (единица реактивности тромбоцитов) более 208 независимо ассоциируется с трехкратным повышением риска тромбоза стента как в первые 30 дней (отношение шансов (ОШ) 3,00; 95% ДИ: 1,39–6,49; $p=0,005$), так и через год после вмешательства (ОШ 2,49; 95% ДИ: 1,43–4,31; $p=0,001$) [7]. Между группами НОРТ и ВОРТ не установлено различий по частоте развития кровотечений, тем не менее у пациентов из группы НОРТ, имеющих АДФ-агрегацию тромбоцитов 0–1 Ом, риск развития кровотечений в период наблюдения увеличивался восьмикратно. Полученные данные воспроизводят результаты регистра ADAPT-DES, установившего повышение риска развития кровотечения при значении PRU менее 208 (ОШ 0,73; ДИ: 0,61–0,89; $p=0,002$) [7].

Проведено сравнение действия на остаточную реактивность тромбоцитов двух режимов ДАТТ аспирина+клопидогрел и аспирин+тикагрелор через 3 месяца. Установлено, что клопидогрел в отличие от тикагрелора обладает менее выраженным действием на снижение агрегации тромбоцитов от исходного уровня (35,7 и 60,6%, $p=0,01$), что представляется важным для понимания причин пониженного ответа на проводимое лечение и поиска новых путей воздействия на остаточную реактивность тромбоцитов.

Настоящее исследование носило характер открытого одноцентрового проспективного наблюдения больных

с ОКСбпСТ и имело ряд ограничений, к числу которых следует отнести его выборочный характер (включены пациенты с проведенным ЧКВ в период индексной госпитализации), отсутствие рандомизации в зависимости от характера назначавшегося P2Y₁₂-блокатора тромбоцитов; в процессе наблюдения трое из числа наблюдавшихся больных выбыли из исследования по неизвестным нам причинам.

Заключение

В настоящей работе проанализирована клинико-прогностическая значимость остаточной реактивности тромбоци-

тов на фоне современной антиагрегантной терапии больных с ОКСбпСТ. Показано, что высокий резидуальный уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после нагрузочных доз антиагрегантными препаратами ассоциируется с более тяжелым течением ОКС в госпитальном периоде и более ранним развитием повторных кардиоваскулярных событий после выписки из стационара. Низкий уровень резидуальной активности тромбоцитов сопряжен с риском развития кровотечений в период длительного наблюдения.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*. 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278
- Gratsiansky N.A. Antiplatelet therapy for coronary heart disease. Some challenges and achievements. *Atherothrombosis*. 2010;1:2–86. [Russian: Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. *Атеротромбоз*. 2010;1:2–86]
- Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(08):191–202. DOI: 10.1160/TH11-01-0040
- Breet NJ. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754–62. DOI: 10.1001/jama.2010.181
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated with Ischemia and Bleeding. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(24):2261–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.101
- Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2014;35(4):209–15. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv375
- Stone GW, Witzensichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *The Lancet*. 2013;382(9892):614–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8
- Alekyan B.G., Abugov S.A., Andreev D.A., Buryachkovskaya L.I., Vavilova T.V., Verzhinina M.G. et al. The role of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):679–87. [Russian: Алякян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вавилова Т.В., Вершинина М.Г. и др. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):679–87]
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
- Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet*. 2010;375(9711):283–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R et al. Response to Ticagrelor in Clopidogrel Nonresponders and Responders and Effect of Switching Therapies: The RESPOND Study. *Circulation*. 2010;121(10):1188–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.919456
- Mega JL, Simon T, Collet J-P, Anderson JL, Antman EM, Bliden K et al. Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated with Clopidogrel Predominantly for PCI: A Meta-analysis. *JAMA*. 2010;304(16):1821–30. DOI: 10.1001/jama.2010.1543
- Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, Mulford DJ, Wu J, Nudurupati S et al. Clopidogrel Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Vary Widely Despite Exclusion or Control of Polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), Noncompliance, Diet, Smoking, Co-Medications (Including Proton Pump Inhibitors), and Pre-Existent Variability in Platelet Function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):872–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.040
- Yusuf S, Fox KA, Tognoni G, Mehta SR. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746
- Udell JA, Bonaca MP, Collet J-P, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2015;37(4):390–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv443
- Yusuf S, Attaran A, Bosch J, Joseph P, Lonn E, McCready T et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *European Heart Journal*. 2014;35(6):353–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv407
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
- Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Goldenberg I et al. Clopidogrel Resistance Is Associated with Increased Risk of Recurrent Atherothrombotic Events in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(25):3171–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03
- Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal*. 2007;154(2):221–31. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.04.014

Статья поступила 01.08.18 (Received 01.08.18)

Бадин Ю. В., Фомин И. В., Поляков Д. С.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Что нового привнесет в реальную клиническую практику внедрение европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии?

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность лечения, распространенность

Ссылка для цитирования: Бадин Ю. В., Фомин И. В., Поляков Д. С. Что нового привнесет в реальную клиническую практику внедрение европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии? Кардиология. 2019;59(7S):47–52

РЕЗЮМЕ

Цель. Проанализировать, как повлияет на показатели распространенности и эффективности терапии артериальной гипертензии в репрезентативной выборке Европейской части РФ введение новых целевых показателей артериального давления при лечении пациентов с данным заболеванием, принятых в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии в 2018 году. **Материалы и методы.** Репрезентативная выборка из населения регионов Европейской части РФ обследовалась в 1998, 2002, 2007, 2017 гг. В данных выборках сравнивается структура пациентов с артериальной гипертензией согласно европейским рекомендациям 2013 и 2018 г. **Результаты.** Введение в 2018 году новых рекомендаций по лечению артериальной гипертензии привело к увеличению распространенности данного заболевания в 1998 г. с 35,5 до 36,9%, в 2002 г. с 39,1 до 39,9%, в 2007 г. с 41,0 до 41,3% и в 2017 г. с 43,3 до 43,6%. Доля эффективно леченных пациентов уменьшилась с 4,7 до 3,5% в 1998 г., с 7,5 до 6,2% в 2002 г., с 17,0 до 14,7% в 2007 г. и с 30,8 до 26,4%. Увеличилось число пациентов, нуждающихся в иницилирующей антигипертензивной терапии с 59,6 до 61,1% в 1998 г., с 47,9 до 49,1% в 2002 г., с 27,9 до 28,2% в 2007 г. и с 17,5 до 18,2% в 2017 г. **Заключение.** Новые требования к диагностике и лечению пациентов с АГ, изложенных в рекомендациях ЕОК 2018 г. в незначительной степени повлияли на показатели распространенности и эффективности лечения пациентов с АГ. В то же время данные рекомендации оказались достаточно сложны в использовании из-за разных уровней артериального давления, используемых при диагностике, и целевых показателей, используемых при лечении артериальной гипертензии.

Badin Yu. V., Fomin I. V., Polyakov D. S.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

WHAT NEW WILL IMPLEMENTATION OF EUROPEAN GUIDELINES FOR MANAGING ARTERIAL HYPERTENSION INTRODUCE INTO REAL-LIFE CLINICAL PRACTICE?

Keywords: arterial hypertension, treatment efficacy, prevalence

For citation: Badin Yu. V., Fomin I. V., Polyakov D. S. What new will implementation of European Guidelines for managing arterial hypertension introduce into real-life clinical practice? Kardiologiia. 2019;59(7S):47–52

SUMMARY

Aim. To analyze the effect of introducing new treatment goals in hypertension stated in the 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension Guidelines on prevalence and treatment efficacy of arterial hypertension (AH) in a representative sample of patients in the European part of the Russian Federation. **Materials and methods.** A representative sample of population in the European part of Russia was evaluated in 1998, 2002, 2007, and 2017. The structure of patients with AH was compared in these samples according to the 2013 and 2018 European Guidelines. **Results.** Introduction of new guidelines for the treatment of AH in 2018 resulted in increasing the prevalence of hypertension from 35.5% to 36.9% in 1998, from 39.1% to 39.9% in 2002, from 41.0% to 41.3% in 2007, and from 43.3% to 43.6% in 2017. Proportion of effectively managed patients decreased from 4.7% to 3.5% in 1998, from 7.5% to 6.2% in 2002, from 17.0 to 14.7% in 2007, and from 30.8% to 26.4%. Proportion of patients who required initiation of antihypertensive therapy increased from 59.6% to 61.1% in 1998, from 47.9% to 49.1% in 2002, from 27.9% to 28.2% in 2007, and from 17.5% to 18.2% in 2017. **Conclusion.** The new requirements to diagnostic and treatment of AH provided by the 2018 European Society of Cardiology Guidelines insignificantly influenced prevalence and treatment efficacy of AH. At the same time, the new guidelines appeared rather difficult for application due to different values of blood pressure used for diagnostics and treatment goals.

Information about the corresponding author: Badin Yu.V., e-mail: badin-y@yandex.ru

В 2018 г. Европейское общество кардиологов (ЕОК) совместно с Европейским обществом по гипертонии приняло новые рекомендации по ведению пациентов с АГ [1]. В новых рекомендациях, по сравнению с рекомендациями 2013 г., определены более низкие целевые значения показателей гемодинамики при лечении пациентов с АГ, также, как и новые показания для начала антигипертензивной терапии (АГТ). Принятие новых рекомендаций значительно увеличило число пациентов, требующих АГТ.

К одному из нововведений данных рекомендаций относится необходимость назначения АГТ не только пациентам с АГ, но и больным с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ОВССР), особенно при ИБС, уже при наличии высокого нормального уровня АД (ВНАД) [2]. Акцентируется внимание на необходимость назначения АГТ пациентам с АГ 1 степени и низким сердечно-сосудистым риском [3], а также пожилым пациентам в возрасте от 65 до 80 лет с АГ 1 степени [4].

В новых рекомендациях изменились целевые значения уровня АД у пациентов различных возрастных групп. Определено более значимое снижение АД у пациентов моложе 65 лет с достижением целевого САД от 130 до 120 мм рт. ст. и ДАД – от 80 до 70 мм рт. ст. У пациентов старше 65 лет рекомендуется контролировать САД в диапазоне 130–139 мм рт. ст. [5–7].

Рекомендации более агрессивного снижения АД связаны с накопленными данными исследований и мета-анализов о значительно лучшем прогнозе пациентов при более низких уровнях АД [5, 6]. С другой стороны, при более низких рекомендованных целевых показателях АД врач реальной клинической практики сможет более активно использовать гипотензивные средства, – тем самым увеличится число пациентов, контролируемых АД в пределах целевых значений [4, 6]. Также необходимо учесть влияние принятых в США новых рекомендаций по ведению пациентов с АГ, в которых показатели АД 130 и 80 мм рт. ст. стали пороговыми в диагностике АГ [8].

В данной работе мы проанализировали, как изменятся показатели эффективности и контроля АД в Европейской части Российской Федерации в свете новых рекомендаций ЕОК по АГ.

Материалы и методы

В настоящей работе представлены результаты исследования «ЭПОХА-АГ» (ЭПидемиологическое Обследование больных Европейской части России с Артериальной Гипертонией). Пилотным для этого проекта было обследование репрезентативной выборки Нижегородской области, созданной в 1998 г. [9].

Единицей рандомизации в данном исследовании являлась адресная точка (дом, квартира), в которой обследовались все проживающие здесь люди («семья») в возрасте от 10 до 100 лет. Рандомизация проводилась поэтапным (определение района субъекта РФ), случайным (определение лечебно-профилактического учреждения и четырех терапевтических участков на территории обслуживания) и поэтапным (определение квартир-домов) методами. Подробное описание формирования выборки представлено в журнале «Сердечная недостаточность» [10].

В 2002 г., используя дизайн пилотного проекта Нижегородской области, были созданы выборки в 8 субъектах РФ (Нижегородская, Рязанская, Кировская, Воронежская, Оренбургская области, Ставропольский край, Республика Татарстан, Чувашская Республика). Повторное обследование респондентов из полученных выборок проведено в 2007 и 2017 г. В 2007 году в исследование включены Пермский край и Саратовская область.

Респонденты осматривались участковым врачом-терапевтом, который собирал анамнез и проводил объективный осмотр пациентов с измерением показателей гемодинамики. По факту осмотра заполнялся опросник, состоящий из 136 вопросов. Опросник включал информацию о принимаемых лекарственных препаратах, кратности их приема и дозировках, что дает возможность проанализировать эффективность АГТ и контроль АД в течение суток.

Пациентами с диагнозом АГ, согласно европейским рекомендациям 2013 г., считались лица, у которых в опроснике показатель САД был выше 139 мм рт. ст. или показатель ДАД выше 89 мм рт. ст. [11–13]. Также к пациентам с АГ отнесена группа эффективно леченных (ЭЛ) пациентов, которые имели уровень АД ниже 140 и 90 мм рт. ст. и принимали любой антигипертензивный препарат.

Для определения проблемы эффективности лечения АГ в свете рекомендаций 2018 г., мы создали выборку больных АГ согласно вышеуказанным рекомендациям. Следует отметить, что в процессе математической обработки возникли определенные трудности в плане классификации пациентов. Это связано с тем, что в рекомендациях по АГ ЕОК 2018 г. диагностические критерии АГ и целевые значения АД при лечении АГ различны.

Для определения числа пациентов с АГ вся выборка была разделена на две группы больных: получающих АГТ и без таковой. В группу пациентов без АГТ были отнесены пациенты с уровнем САД >140 мм рт. ст. или уровнем ДАД >90 мм рт. ст. Также в эту группу были отнесены пациенты с высоким нормальным

Таблица 1. Распределение респондентов в зависимости от наличия АГТ и уровня АД (%)

АГТ	Диагноз АГ	Уровень АД	1998	2002 [p02/98]	2007 [p07/02]	2017 [p07/17]
Нет АГТ	Да	>139/89	21,2 (59,6)*	18,7 (47,9)* [$<0,0001$]	11,1 (27,9)* [$<0,0001$]	7,6 (17,5) [$<0,0001$]
	Нет	<140/90	64,5	60,9 [$<0,0001$]	59,0 [=0,32]	56,7 [=0,0001]
Есть АГТ	Да	ЭЛ	1,7 (4,7)*	2,9 (7,5)* [=0,0003]	7,0 (17,0)* [$<0,0001$]	13,3 (30,8)* [$<0,0001$]
	Да	неЭЛ	12,7 (35,8)*	17,5 (44,7)* [$<0,0001$]	22,9 (55,9)* [$<0,0001$]	22,4 (51,8)* [$<0,0001$]
Все АГ (ЕОК 1999–2003–2013)			35,5	39,1 [$<0,0001$]	41,0 [=0,32]	43,3 [$<0,0001$]

* - в круглых скобках указаны доли среди больных АГ.

уровнем АД, имеющие ОВССР и ССЗ. Мы понимаем, что данная группа пациентов согласно рекомендациям не относится к больным АГ, но в то же время им рекомендуется гипотензивная терапия, а это значит, что у них должен быть диагноз АГ.

Задачей формирования группы пациентов с АГТ явилось выделение лиц, достигающих целевых значений АД (ЭЛ пациенты), и лиц с неэффективной АГТ (неЭЛ пациенты). Группа ЭЛ пациентов формировалась из всех респондентов, получающих АГТ и с уровнем АД строго меньше 131 и 81 мм рт. ст., а также в нее включены пациенты >65 лет с уровнем АД менее 140/80 мм рт. ст. Остальные респонденты с АГТ отнесены в группу неЭЛ пациентов.

Состояние ОВССР определялось при наличии ИБС, перенесенного в прошлом инсульта или острого ИМ, перемежающейся хромоты. Применение других методов верификации атеросклеротического повреждения в рамках данного исследования не представляется возможным.

Для определения достоверности различий непараметрических показателей использовался тест χ^2 . Межгрупповые различия считались статистически значимыми при уровне p менее 0,05.

Результаты

Доля пациентов с АГ в выборке Нижегородской области в 1998 г. составила 35,5%, среди них 95,3% имели уровень АД выше 140 и 90 мм рт. ст. независимо от стратегии АГТ, и только 4,7% пациентов лечились эффективно в соответствии с рекомендациями по лечению АГ 1999 г. [12]. Доля пациентов с повышенным уровнем АД (более 140/90 мм рт. ст.), не получающих АГТ, составила 21,2%. Экстраполируя данный показатель на население Нижегородской области, можно сделать вывод о том, что в 1998 г. каждый пятый житель области нуждался в иницирующей АГТ. В таблице 1 представлена распространенность АГ и эффективность ее лечения в Нижегородской

области на примере различных эпидемиологических срезов исследования в зависимости от уровня АД и наличия АГТ. Критерии для постановки диагноза АГ на соответствующих этапах исследования использовались согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии 1999-2003-2013 гг. [11–13], а в таблице 2 представлено распределение респондентов в зависимости от критериев диагностики АГ согласно рекомендациям ЕОК 2018 г.

В выборке 1998 г. согласно рекомендациям ЕОК 2018 г. показатель распространенности АГ составил 36,9%, что на 1,4% больше, чем по рекомендациям ЕОК 1999 г., так как доля пациентов, имеющих ВНАД и ОВССР, составила 1,4% в популяции. Показатель эффективности лечения также снизился всего на 1,2%: с 4,7 до 3,5% случаев среди больных АГ. Доля пациентов, нуждающихся в иницирующей терапии или коррекции существующей АГТ, составила 35,6% в популяции.

Анализируя выборку Европейской части РФ 2002 г., мы выявили, что уровень распространенности АГ увеличился до 39,1%. Данная группа пациентов была представлена респондентами с повышенным уровнем АД (более 140 и 90 мм рт. ст.) (92,5%), среди которых 44,7% принимали какое-либо средство АГТ, и ЭЛ пациентами – 7,5%. Показатель распространенности АГ по рекомендациям 2018 г. увеличился незначительно и составил 39,9% по сравнению с рекомендациями 2003 г. Число ЭЛ пациентов уменьшилось на 1,3% и составило 6,2% среди больных АГ. Доля пациентов, нуждающихся в иницирующей АГТ или коррекции существующей АГТ, оказалась равной 37,5% в популяции, что на 4,7% выше, чем в 1998 г.

В 2007 г. в Европейской части РФ распространенность АГ составила 41% согласно рекомендациям ЕОК 2003 г. и 41,3% согласно рекомендациям ЕОК 2018 г. По сравнению с предыдущими выборками отмечается значимое увеличение пропорции ЭЛ пациентов до 17% по рекомендациям ЕОК 2003 г. и

Таблица 2. Распределение респондентов в зависимости от наличия АГТ, уровня АД и степени сердечно-сосудистого риска (%)

АГТ	Диагноз АГ	Уровень АД	1998	2002 [р02/98]	2007 [р07/02]	2017 [р07/17]
Нет АГТ	Да	>139/89	21,2 (57,3%)*	18,7 (46,8)* [$<0,0001$]	11,1 (26,8)* [$<0,0001$]	7,6 (17,3)* [$<0,0001$]
	Да	ВНАД + ОВССР	1,4 (3,8)*	0,9 (2,2)* [=0,0004]	0,5 (1,3)* [=0,0004]	0,5 (1,2)* [0,57]
	Нет	<140/90 (исключая ВНАД + ОВССР)	63,1	60,1 [=0,0007]	58,7 [=0,69]	56,4 [=0,0002]
Есть АГТ	Да	ЭЛ	1,3 (3,5)*	2,5 (6,2)* [=0,0001]	6,1 (14,7)* [$<0,0001$]	11,5 (26,4)* [$<0,0001$]
	Да	неЭЛ	13,1 (35,4)*	17,9 (44,8)* [$<0,0001$]	23,6 (57,2)* [$<0,0001$]	24 (55,1)* [=0,017]
Все АГ (ЕОК 2018)			36,9	39,9 [=0,0007]	41,3 [=0,69]	43,6 [=0,0002]

* – в круглых скобках указаны доли среди больных АГ.

до 14,7% по рекомендациям ЕОК 2018 г. В 2007 г. снижается доля пациентов, нуждающихся в инициации АГТ или ее коррекции, до 35,2%, что на 2,3% меньше, чем в 2002 г.

В выборке Европейской части РФ в 2017 г. распространенность АГ продолжает значимо увеличиваться. Согласно рекомендациям ЕОК 2013 г. этот показатель составляет 43,3% в популяции, а по рекомендациям ЕОК 2018 г. увеличивается всего лишь на 0,3% – 43,6%. Произошло выраженное увеличение доли ЭЛ пациентов до 30,8% по рекомендациям ЕОК 2013 г. и до 26,4% по рекомендациям ЕОК 2018 г, но в то же время число пациентов, не достигающих целевых показателей АД, также увеличивается. В 2017 г. пациентов, требующих коррекции или инициации АГТ, оказалось 32,1%, что на 3,1% ниже, чем в 2017 г.

Обсуждение

На основании полученных данных исследования ЭПОХА-АГ, можно утверждать, что ситуация с лечением АГ на популяционном уровне из года в год улучшается. Число пациентов с подтвержденной АГ и не имеющих АГТ уменьшилось с 59,6 до 17,5%.

С одной стороны, охват терапией в репрезентативной выборке ЭПОХА-АГ оказался очень высоким. Вероятно, это связано с тем, что врачи осматривают респондентов, включенных в репрезентативную выборку ЭПОХА, уже в третий раз (2002, 2007 и 2017 гг.) и при диагностике АГ врач-исследователь мог высказаться в пользу необходимости лечения. С другой стороны, сходные по дизайну исследования ЭССЕ-РФ и МЕРИДИАН-РО указывают на похожую распространенность АГ в популяциях, а охват терапией в репрезентативных выборках значимо разнится. Охват терапией в ЭССЕ-РФ составил 50%, а в организованной выборке исследования МЕРИДИАН-РО достиг 81,7% [14, 15].

По данным статистического сборника «Здравоохранение в России 2017 год», общее число зарегистрированных больных с гипертонической болезнью в РФ на 2017 г. составило 12 073 870 или 8 224,5 на 100 тысяч населения, что представляет всего 8,2% населения страны. Распространенность АГ, по данным ЭПОХА-АГ, составила 43,3%, что в 5,3 раза выше по сравнению с официальной статистикой, сформированной по данным обращаемости населения в АПУ [16]. Возможно, этот факт свидетельствует о высокой доле пациентов с АГ, находящихся на «самолечении», что значимо снижает вероятность достижения целевых показателей АД пациентами.

Число ЭЛ пациентов с 1998 г. по 2017 г. увеличилось с 4,7 до 30,8%. Этот факт говорит о том, что АГ в РФ стали лучше выявлять и, соответственно, лечить, причем это не связано с общим ростом распространенности АГ в популяции, так как динамика роста случаев АГ в популяции не пропорциональна росту эффективности терапии. Наряду с ростом респондентов, принимающих АГТ, увеличивается число пациентов, не достигающих целевых уровней АД. Таким образом, мероприятия, направленные на выявление, контроль и лечение пациентов с АГ, в РФ работают.

Если принимать во внимание новые требования к диагностике и лечению пациентов с АГ, изложенные в рекомендациях ЕОК 2018 г., то можно сказать, что они не столь серьезно повлияли на значения показателей распространенности и эффективности лечения больных АГ. Максимальное увеличение распространенности АГ было в выборке 1998 г. и составило 1,4%, а в 2007 и 2017 гг. эта величина оказалась равной 0,3%. Рекомендации ЕОК 2018 г. создали новую группу пациентов, требующих АГТ – это пациенты, имеющие ВНАД и ОВССР. Как видно из таблицы 2, доля таких пациентов в выборках 2007 и 2017 гг. составила всего 0,5% в популяции. Снижение целевых уровней АД до 130/80 мм рт. ст. при лечении пациентов с АГ в определенных группах привело к снижению показателя эффективности терапии. Однако данный показатель уменьшился максимум только на 4,4% в 2017 г.

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



П N 013055/01

На правах рекламы

1

Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹

2

Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹

3

Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03
www.akrihin.ru

 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ №1513и от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением» зарегистрирован в Министерстве юстиции 27.02.2013, №27355.

Таким образом, мы предполагаем, что нововведения в рекомендации ЕОК 2018 г. такие, как большое число критериев (возраст, степень риска, уровень АД), влияющих на диагностику и определение целевых показателей АД в лечении АГ, разные значения пороговых показателей АД в классификации и целевых уровней АД при лечении, вероятно, создадут

определенные трудности использования в клинической практике данных рекомендаций, что, разумеется, неизбежно скажется на снижении активности обращения к новым рекомендациям врачей реальной клинической практики.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2017;35(11):2150–60. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547
- Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(3):184–91. DOI: 10.7326/M14-0773
- Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(21):2009–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1600175
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2017;35(5):922–44. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001276
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426–e483. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000597
- Fomin I.V., Polyakov D.S., Badin Yu.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. Arterial hypertension in European Russia from 1998 to 2007: What did we achieve at the population level? *Russian Heart Journal*. 2016;15(5):369–78. [Russian: Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):369–78.]. DOI: 10.18087/RHJ.2016.5.2240
- Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. The first results of the national epidemiological study. *Epidemiological Examination of patients with CHF in real practice (on the Marketability) ЕРОНА-О-CHF. Russian Heart Failure Journal*. 2003;4(3):116–20. [Russian: Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2003;4(3):116–20]
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *Journal of Hypertension*. 1999;17(2):151–83. PMID: 10067786
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003;21(6):1011–53. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy151
- Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]
- Filippov E.V., Yakushin S.S. Prevalence of arterial hypertension, management of patients with arterial hypertension and varying degrees of risks of cardiovascular events (a study by MERIDIAN-RO). *Meditsinsky sovet*. 2013;9:65–9. [Russian: Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность артериальной гипертензии и особенности ведения больных с артериальной гипертензией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский совет. 2013;9:65–9.]
- Health in Russia. 2017. Statistical book. -M.: Federal State Statistics Service; 170 p. [Russian: Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170с. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf]. ISBN 978-5-89476-448-1

Статья поступила 05.11.18 (Received 05.11.18)

Скородумова Е. Г.¹, Скородумова Е. А.¹, Костенко В. А.¹, Шуленина Ю. Б.¹,
Гайворонский И. В.², Ильина В. А.¹, Рысев А. В.¹, Савелло В. Е.¹, Антонова А. М.¹,
Рагель А. С.¹, Егикян Л. Д.¹, Шуленин К. С.², Соловьев М. В.², Сиверина А. В.¹, Федоров А. Н.¹

¹ – ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А,

² – Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. академика Лебедева, 6

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ МЕЛКИХ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ ЕДИНСТВЕННОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ID-ТИПА С РАЗВИТИЕМ КАВА-КАВАЛЬНЫХ ВЕНОЗНЫХ КОЛЛАТЕРАЛЕЙ

Ключевые слова: единственный левый желудочек сердца,
коллатеральный кровоток, тромбоз эмболии мелких ветвей легочной артерии

Ссылка для цитирования: Скородумова Е. Г., Скородумова Е. А., Костенко В. А.,
Шуленина Ю. Б., Гайворонский И. В., Ильина В. А. и др. Клинический случай тромбоз эмболии
мелких ветвей легочной артерии на фоне единственного желудочка сердца ID-типа
с развитием кава-кавальных венозных коллатералей. Кардиология. 2019;59(7S):53–60

РЕЗЮМЕ

При генетических мутациях или тератогенных воздействиях на плод на ранних этапах эмбриогенеза может развиваться трех-камерное сердце, что является тяжелым врожденным пороком. По литературным данным, выживаемость таких больных без операции составляет 6–7%. Данная публикация демонстрирует клинический случай пациентки с единственным желудочком сердца, дожившей до 56 лет без оперативного вмешательства.

Skorodumova E. G.¹, Skorodumova E. A.¹, Kostenko V. A.¹, Shulenina Yu. B.¹,
Gayvoronsky I. V.², Ilyina V. A.¹, Rysev A. V.¹, Savello V. E.¹, Antonova A. M.¹,
Ragel A. S.¹, Egikyan L. D.¹, Shulenin K. S.², Soloviyov M. V.², Siverina A. V.¹, Fedorov A. N.¹

¹ – Research Institute of Emergency medicine named after I.I. Janelidze, Budapest st., 3, litera A, St. Petersburg 192242

² – Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg 194044

CLINICAL CASE OF THROMBOEMBOLISM OF SMALL BRANCHES OF THE PULMONARY ARTERY ON THE BACKGROUND OF THE SINGLE VENTRICLE ID TYPE WITH THE OPENING OF THE CAVA-CAVAL COLLATERALS

Keywords: single left ventricle of the heart,
collateral blood flow, thromboembolism of small pulmonary artery branches

For citation: Skorodumova E. G., Skorodumova E. A., Kostenko V. A., Shulenina Yu. B., Gayvoronsky I. V.,
Ilyina V. A. et al. Clinical case of thromboembolism of small branches of the pulmonary artery on the background
of the single ventricle ID type with the opening of the cava-caval collaterals. Kardiologiya. 2019;59(7S):53–60

SUMMARY

A three-compartment heart – a severe congenital defect, can develop after genetic mutation or teratogenic influence on fetus at early stages of embryogenesis. According to the literary data, the survival of such patients without surgery is 6–7 %. This publication demonstrates clinical case of the patient who has single ventricle of the heart and lived up to 56 without surgery.

Information about the corresponding author: Skorodumova E. G., e-mail: lisavetta91@mail.ru

Закладка сердца начинается на 3–4-й неделях беременности, в этот период происходит процесс образования межжелудочковой перегородки (МЖП). Тератогенные воздействия или генетические мутации

могут привести к тому, что МЖП либо сформируется не полностью с возникновением дефекта, либо не сформируется вовсе с развитием общей желудочковой камеры в трехкамерном сердце [1, 2]. Ввиду разнообразия

Таблица 1. Лабораторные анализы пациентки при госпитализации в 2010 г.

Показатель	Значение			Показатель	Значение
	01.10	07.10	12.10		01.10
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ ($3,5\text{--}4,7 \times 10^{12}/\text{л}$)	7,4	7,3	7,1	Общий белок, г/л ($64\text{--}73 \text{ г/л}$)	71
Гемоглобин, г/л ($120\text{--}140 \text{ г/л}$)	250	241	240	Креатинин, мкмоль/л ($54\text{--}97 \text{ мкмоль/л}$)	86
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ($180\text{--}380 \times 10^9/\text{л}$)	47	52	40	ХС, ммоль/л ($3,0\text{--}6,0 \text{ ммоль/л}$)	4,33
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ($4\text{--}11 \times 10^9/\text{л}$)	4,8	5,3	4,8	Глюкоза, ммоль/л ($3,8\text{--}5,82 \text{ ммоль/л}$)	4,5
Базофилы, % ($0\text{--}1\%$)	0,1	0,4	0,8	Общий билирубин, мкмоль/л ($3,41\text{--}17,0 \text{ мкмоль/л}$)	50,3
Эозинофилы, % ($0,5\text{--}5\%$)	0,9	2,0	1,2	Прямой билирубин, мкмоль/л ($0\text{--}3,41 \text{ мкмоль/л}$)	4,9
Лимфоциты, % ($19\text{--}37\%$)	40,3	55,9	44	Непрямой билирубин, мкмоль/л ($3,41\text{--}13,59 \text{ мкмоль/л}$)	45,4
Моноциты, % ($3\text{--}11\%$)	8,3	6,3	10	Аспартатаминотрансфераза, ед/л ($0\text{--}20 \text{ ед/л}$)	21
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч ($5\text{--}15 \text{ мм/ч}$)	0	0	0	Аланинаминотрансфераза, ед/л ($0\text{--}20 \text{ ед/л}$)	13

Референсные значения приведены в скобках.

вариантов анатомического строения данного порока сердца был предложен ряд классификаций, оптимальной из которых является классификация R. VanPraagh с соавт. (1964), [2–4] по анатомическому строению и типу отхождения магистральных сосудов. Выделяют А, В, С, D варианты анатомического строения единственного желудочка сердца (ЕЖС). При типе А (который встречается у 78% больных) ЕЖС представлен миокардом ЛЖ с гипертрофированной стенкой, со множеством тонких трабекул, приточный отдел ПЖ отсутствует, но миокард инфундибулярного отдела сохранен. Папиллярные мышцы предсердно-желудочковых клапанов располагаются по одной стороне. При типе В (около 5%) весь миокард характеризуется строением ПЖ, выпускника нет. При типе С (7%) миокард имеет черты обоих желудочков, но МЖП отсутствует или есть только ее рудимент. При типе D (10%) нет дифференцировки миокарда ЕЖС, нет ни выпускника, ни МЖП.

По типу расположения магистральных артерий выделяют следующие типы: тип I характеризуется нормальным расположением магистральных артерий, тип II–D-транспозиционным расположением магистральных артерий, тип III–L-транспозиционным расположением магистральных артерий [2–4].

При ЕЖС венозная и артериальная кровь смешиваются в единственной желудочковой камере, давление в аорте и легочной артерии системное, но при отсутствии стеноза легочной артерии развивается гипертензия малого круга кровообращения, вследствие чего возникает его гиперволемиа и возрастает минутный объем, повышается венозный возврат из левого предсердия в ЕЖС. Так как он выше объема венозной крови, то больший объем оксигенированной крови смешивается с меньшим количеством венозной крови, и у больных имеется минимальная степень артериальной гипоксемии [1, 2, 4].

Описание клинического случая

Пациентка К., 56 лет, поступила в НИИ СП им. И. И. Джанелидзе 27.07.2018 г. в отделение кардиологической реанимации с жалобами на кровохаркание. Из анамнеза известно, что больная имеет врожденный порок сердца в виде единственного ЛЖ с синдромом Эйзенменгера, вторичный эритроцитоз, врожденную атрио-вентрикулярную блокаду II–III степеней. Пациентка наблюдалась в стационаре. Последняя госпитализация до настоящего поступления состоялась в 2010 г. в связи с носовым кровотечением, вызванным тромбоцитопенией. Лабораторные анализы приведены в таблице 1.

В настоящую госпитализацию при рентгенологическом исследовании легких выявлено диффузное усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких за счет сосудистого компонента. Сердце увеличено за счет левых отделов, талия сердца сглажена. В связи с подозрением на тромбоэмболию ветвей легочной артерии (ТЭВЛА) пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием в ангиорежиме (МСКТА) препаратом Омнипак. При МСКТА, выполненной по стандартной программе, определялись дефекты контрастирования в субсегментарных артериях А1, А2, А6, А8, А9 правого легкого и А9, А10 левого легкого (рис. 1А, 1Б).

Диаметр ствола легочной артерии 21 мм, правой легочной артерии 23 мм, левой 21 мм. Преимущественно в нижних долях легких определялись участки инфильтрации легочной паренхимы по типу «матового стекла» (рис. 2А, 2Б).

На этом фоне в сегментах S10 правого легкого и S9, S10 левого легкого выявлялись участки уплотнения легочной ткани неправильной треугольной формы, основаниями прилежащие к костальной плевре (признаки инфарктной пневмонии) (рис. 3).

Рисунок 1. Признаки тромбоза ветвей легочной артерии при МСКТА

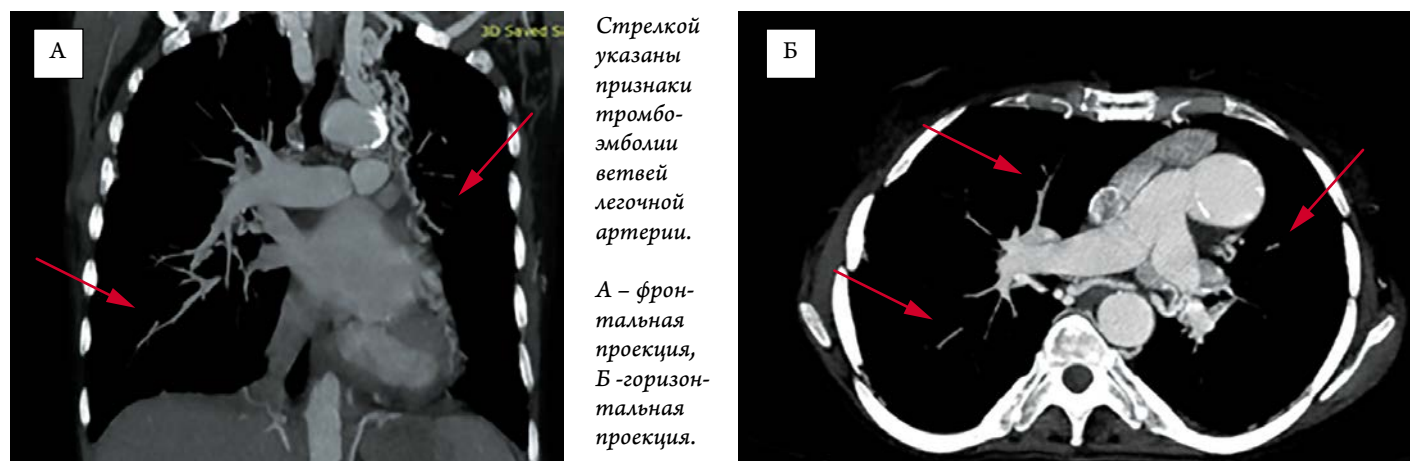


Рисунок 2. Участки инфильтрации легочной паренхимы по типу «матового стекла»

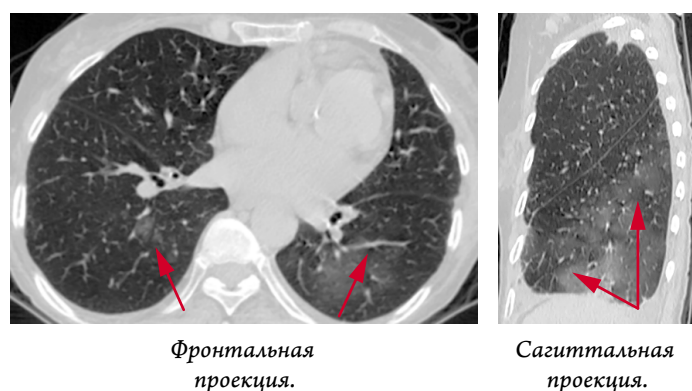


Рисунок 3. Участок уплотнения легочной ткани неправильной треугольной формы, основанием прилежащий к костальной плевре

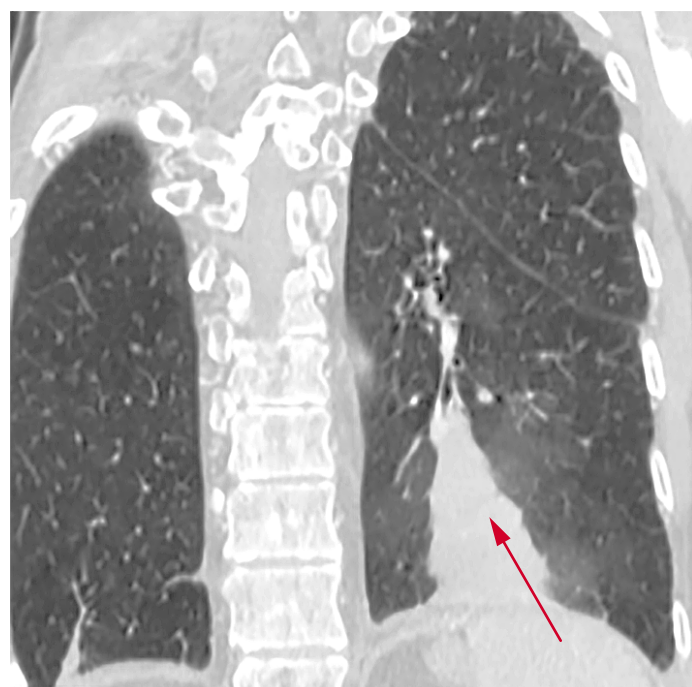


Таблица 2. Количественные показатели ЭхоКГ исследования

Показатель	Референсные значения	Значение
Конечный диастолический размер ЛЖ	39–52 мм	63 мм
Конечный систолический размер ЛЖ	<40 мм	44 мм
Аорта	20–37 мм	33 мм
Толщина межжелудочковой перегородки	7–11 мм	16 мм
Толщина задней стенки	7–11 мм	17 мм
Передне-задний размер правого предсердия	<44 мм	36 мм
Передне-задний размер левого предсердия	<38 мм	65 мм
Конечный диастолический объем ЛЖ	56–104 мл	145 мл
Конечный систолический объем ЛЖ	19–49 мл	62 мл
ФВ	>55%	57%
Нижняя полая вена	<21 мм	19 мм
МК Ve	0,7–1,0 мм/с	0,75 мм/с
Градиент давления на митральном клапане	1,6–6,8 мм рт.ст.	2,3 мм рт. ст.
Митральная регургитация	Нет	3 ст.
ТК Ve	0,3–0,4 мм/с	0,94 мм/с
Градиент давления на трикуспидальном клапане	1,6–5,8 мм рт.ст.	3,5 мм рт. ст.
АК V max	<170 мм	174 мм/ч
Градиент давления на аортальном клапане	<5 мм рт. ст.	12 мм рт. ст.
Трикуспидальная регургитация	Нет	2 ст.
Давление в правом предсердии	0–5 мм рт.ст.	10 мм рт. ст.
Давление в легочной артерии	<30 мм рт.ст.	33 мм рт. ст.

Рисунок 4. Топическое расположение сердца (два предсердия, общий левый желудочек)



Сердце расположено обычно. Определялись два предсердия, общий ЛЖ (рис. 4).

В перикарде обнаруживалась жидкость с толщиной слоя 11 мм, в плевральных полостях – 14 мм справа и 12 мм слева (рис. 5А, 5Б).

У данной пациентки на фоне расширенного левого предсердия развился выраженный застой в легочных венах и сформировались кава-кавальные коллатерали в средостении, которые видны на МСКТА легких (рис. 6А, 6Б).

Обращала на себя внимание венозная коллатераль средостения, больше слева, сформированная вслед-

ствие застоя в левом предсердии, распространяющегося на легочные вены. Она обеспечивала окольный кровоток к правому предсердию через непарную (v.azygos), полунепарную (v.hemiazygos) вены (система верхней полой вены) и поясничные вены (vv. lumbales) (система нижней полой вены) [5–8].

Таким образом, по данным МСКТА верифицированы: картина ТЭВЛА, инфаркт-пневмония в нижних долях легких, участки инфильтрации в легких, венозная коллатераль средостения, двусторонний гидроторакс, в перикарде небольшое количество жидкости.

Количественные показатели ЭхоКГ исследования приведены в таблице 2. По данным ЭхоКГ выявлен единственный (общий) ЛЖ, его эксцентрическая гипертрофия и дилатация, при этом глобальная сократительная способность сохранена (ФВЛЖ = 57%), зон локального нарушения сократимости ЛЖ не выявлено. Створки митрального клапана неравномерно утолщены, уплотнены с формированием митральной недостаточности 3 степени, расчетное давление в легочной артерии не повышено (рис. 7).

Результаты биохимического анализа крови: аспартат-аминотрансфераза 14 ед/л, амилаза 58 ед/л, креатинин-фосфокиназа 45 ед/л, глюкоза 5,32 ммоль/л, С-реактивный белок 3,21 мг/л, креатинин 72 мкмоль/л, мочевины 7,1 ммоль/л, ХС 5,54 ммоль/л, калий 5,32 ммоль/л, натрий 144 ммоль/л, общий билирубин 44,1 мкмоль/л, прямой билирубин 11,8 мкмоль/л. Отмечалась гипопроотеинемия: общий белок 48,4 г/л.

Д-димер – 2311,13 нг/мл (при норме 0–250 нг/мл).

Динамика показателей клинического анализа крови и коагулограммы во время госпитализации 2018 года представлена в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что содержание гемоглобина в крови за период данной госпитализации уменьшилось на 35 г/л, гематокрит на 7,5%. Активированное частичное тромбопластиновое время уменьшилось на 75,7 секунд, протромбиновое время – на 12,6 секунд.

Рисунок 5. Жидкость в плевральных полостях (А) и в полости перикарда (Б)



А – жидкость в плевральных полостях.

Б – жидкость в полости перикарда.

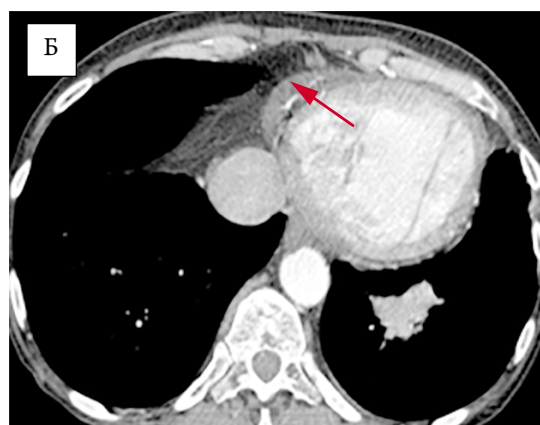


Таблица 3. Лабораторные данные во время последней госпитализации 2018 г.

Показатель	Нормативные значения	Значение			Дельта
		27.07	30.07	04.08	
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,5–4,7	7,83	7,19		–0,64
Гемоглобин, г/л	120–140	251	230	216	–35
Гематокрит, %	35–47	73,7	71,1	66,2	–7,5
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	180–380	39,15	44	55	15,85
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4–11	4,51	3,47	3,5	–1,01
Нейтрофилы, %	45–70	61,5	52,7	53,1	–8,4
Базофилы, %	0–1	1	0,6		–0,4
Эозинофилы, %	0,5–5	1,1	5		3,9
Лимфоциты, %	19–37	29	22	39,1	–10,1
Моноциты, %	3–11	5	13		8
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5–15	0	4	4	4
Протромбиновый индекс по Квику, %	95–105	30	41	82	52
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	21–35	118,8	49,6	43,1	–75,7
Протромбиновое время, сек	14–20	26,9	21,5	14,3	–12,6
Международное нормализованное отношение	0,81–1,25	2,56	1,91	1,13	–1,43
Фибриноген, г/л	1,8–3,5	2,94			

Содержание тромбоцитов в крови увеличилось на $15,85 \times 10^9/\text{л}$.

Пациентке проведено суточное мониторирование ЭКГ, по результатам которого верифицирована выраженная брадикардия (табл. 4, рис. 8).

За период мониторирования отмечалась полная атрио-вентрикулярная блокада, наиболее вероятно, проксимального типа, с замещающим ритмом из атрио-вентрикулярного соединения с ЧСС от 34 до 51 уд./мин (средняя 41 уд./мин) в течение всего периода наблюдения. Прослеживались электрокардиографические при-

Таблица 4. Динамика ЧСС в течение суток

Время суток	Средняя	Минимальная	Максимальная
ЧСС днем (бодрствование), уд./мин	43	34	51
ЧСС ночью (во время сна), уд./мин	37	35	43

знаки гипертрофии и перегрузки обоих предсердий, частота генерации импульсов в предсердиях – от 70

Рисунок 6. Венозные коллатерали, вид спереди (А) и сзади (Б)



Венозные коллатерали отмечены стрелками.

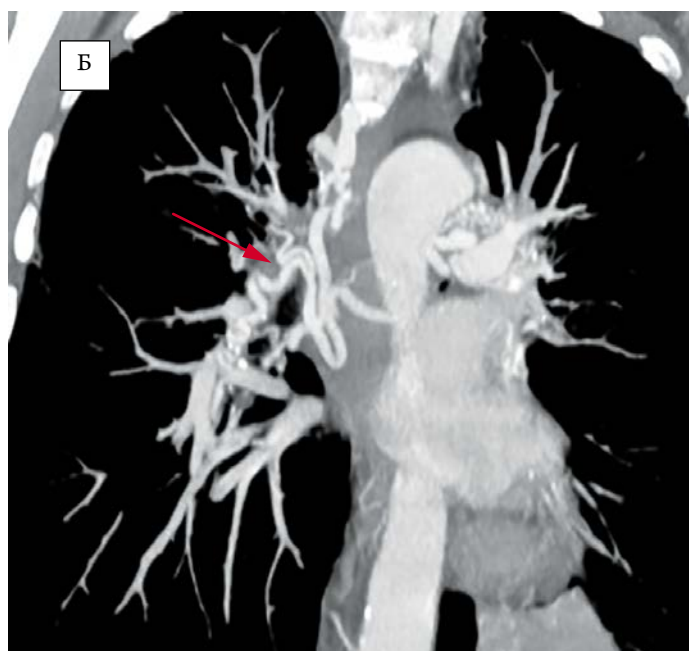


Таблица 5. Количество желудочковых экстрасистол, 2018 г.

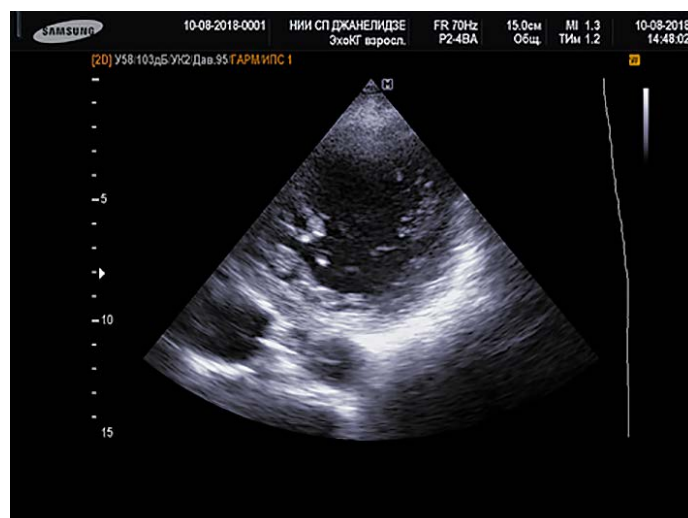
Название	Всего	Всего	В час	В час	RR, (мс) мин.	RR, (мс) мин.	RR, (мс) макс.	RR, (мс) макс.	RR, (мс) сред.	RR, (мс) сред.
Дата суточного мониторинга	14.05	09.08	14.05	09.08	14.05	09.08	14.05	09.08	14.05	09.08
Одиночные желудочковые полиморфные экстрасистолы										
Все измерения	32	82	1	3	502	502	1047	1140	613	683
Бодрствование	29	73	2	5	502	502	1047	1109	596	666
Сон	3	9	0	1	595	603	1043	1140	777	819
Физическая нагрузка	–	15	–	9	–	541	–	626	–	575
Парные желудочковые мономорфные экстрасистолы										
Все	–	2	–	0	–	720	–	1545	–	1016
Сон	–	2	–	0	–	720	–	1545	–	1016

до 105 в мин. Помимо этого, наблюдались многочисленные полиморфные предсердные экстрасистолы, но подсчитать их количество при записи на данном типе кардиомонитора не представлялось возможным. Сравнение количества желудочковых экстрасистол в настоящую госпитализацию и анамнестически (от 14.05.18), представленных пациенткой, приведено в таблице 5.

За 3 месяца у пациентки наблюдалось увеличение общего количества одиночных желудочковых полиморфных экстрасистол в 2,56 раза, а в течение часа в 3 раза. Помимо этого, отмечалось появление желудочковой экстрасистолы (4 градации по Ryan), в то время как при мониторинговании от 14.05.2018 регистрировалась желудочковая экстрасистолия только первой градации по Ryan (рис. 9).

Если 14.05.2018 г. отмечалось удлинение скорригированного QT-интервала свыше 450 мс в течение 4 часов 9 минут, то на мониторинге от 09.08.2018 г. в связи с выраженной гипертрофией и перегрузкой предсердий (высокоамплитудные зубцы Р) и наличием полной атрио-вентрикулярной блокады анализ интервала QT не корректен из-за постоянного наложения Р на Т.

Рисунок 7. Единственный левый желудочек



На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, застойные явления в малом круге кровообращения регрессировали, явления инфаркт-пневмонии уменьшились, эпизоды ТЭВЛА не рецидивировали. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение под наблюдение кардиолога.

Рисунок 8. Эпизод минимальной ЧСС за время наблюдения (34 уд./мин)

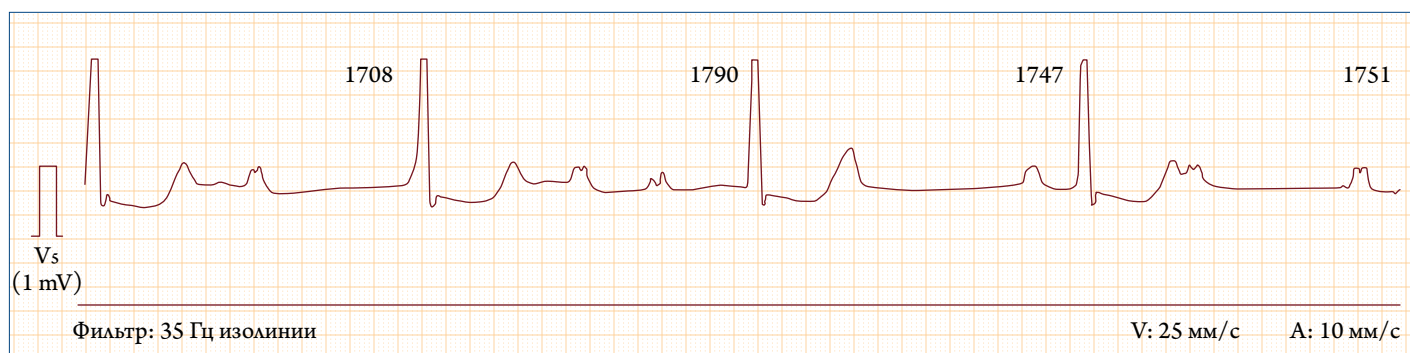
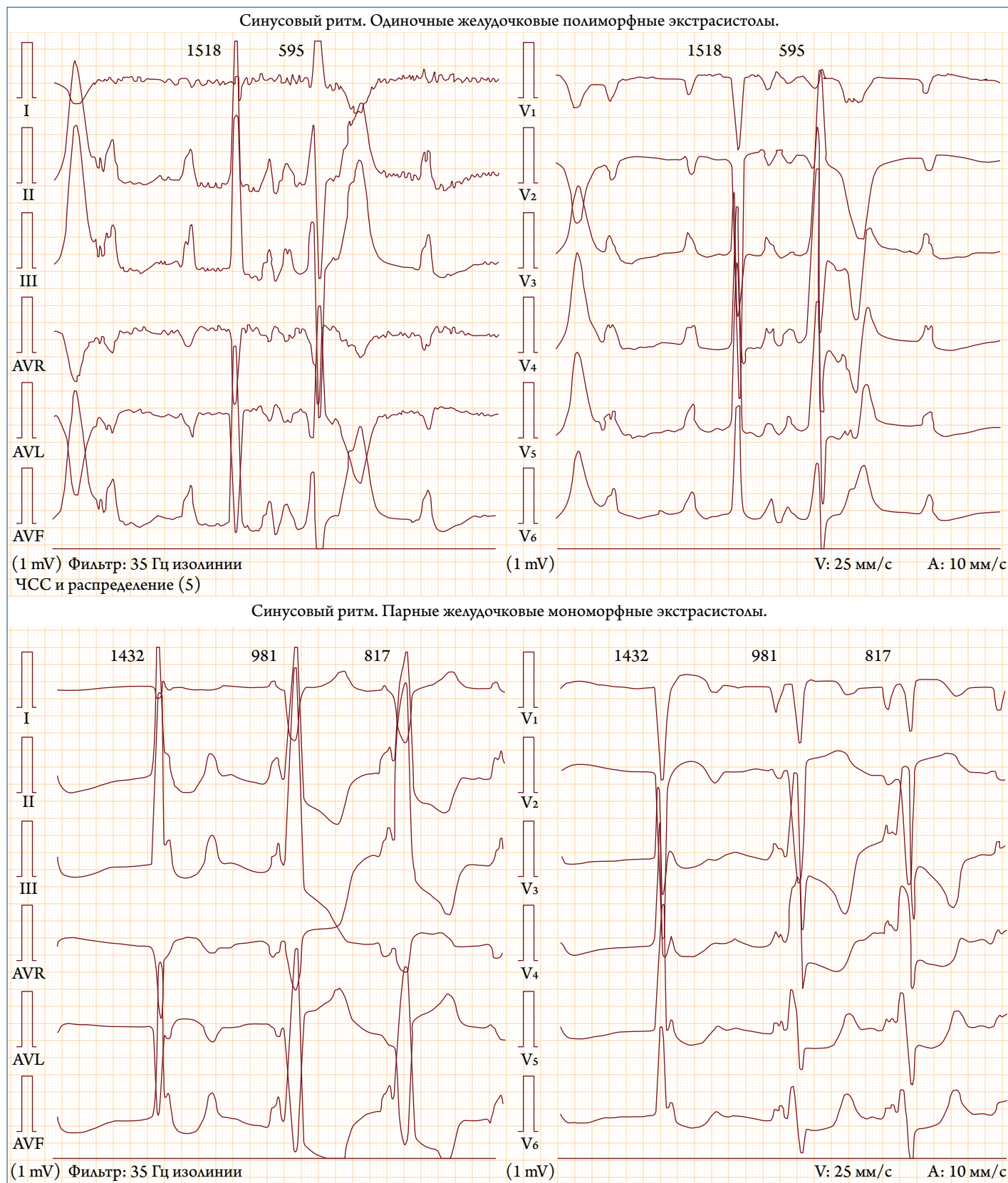


Рисунок 9. Одиночные и парные желудочковые экстрасистолы



Заключение

Следует отметить, что единственный желудочек – состояние, характеризуемое неблагоприятным прогнозом. Большая часть пациентов (75%) без лечения погибает на протяжении первых месяцев жизни от быстро

прогрессирующих осложнений, таких как тяжелая СН, нарушения ритма сердца, внезапная сердечная смерть, тромбоэмболия легочной артерии, тяжелая пневмония. Средняя продолжительность жизни, по данным Franklin R. C. G. с соавт., составляет 6–7 лет [9].

Представленный клинический случай описывает единственный ЛЖ у женщины 56 лет без легочного стеноза. Известно, что выживаемость лиц со стенозом легочной артерии выше вследствие более медленного развития застоя в малом круге кровообращения. В лите-

ратуре описаны единичные случаи достижения такими пациентами 50-летнего возраста.

*Конфликт интересов
авторами не заявляется.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knyazova G.Zh. Single ventricle of the heart (case from clinical practice). Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2011;3-4:106-8. [Russian: Князова Г.Ж. Единственный желудочек сердца (случай из клинической практики). Клиническая медицина Казахстана. 2011;3-4:106-8]
2. Jacobs ML, Mayer JE. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. The Annals of Thoracic Surgery. 2000;69(4 Suppl):S197-204. PMID: 10798430
3. Vanpraagh R, Ongley PA, Swan HJ. Anatomic types of single common ventricle in man: Morphologic and geometric aspects of 60 necropsied cases. The American Journal of Cardiology. 1964;13:367-86. PMID: 14128647
4. Vanpraagh R, Vanpraagh S, Vlad P, Keith JD. Diagnosis of anatomic types of single or common ventricle. The American Journal of Cardiology. 1965;15:345-66. PMID: 14263032
5. Gayvoronsky I.V., Goriacheva I.A. Variant anatomy of coronary arteries architectonics. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2010;4:63-9. [Russian: Гайворонский И. В. Горячева И. А. Вариантная анатомия архитектоники венечных артерий. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2010;4:63-9]
6. Gayvoronsky I.V. Collateral circulation: past, present, future. Medicina. XXI century. 2006;3:32-8. [Russian: Гайворонский И.В. Коллатеральное кровообращение: прошлое, настоящее, будущее. Медицина. XXI век. 2006;3:32-8]
7. Gayvoronsky I.V., Trufanov G.I., Goryacheva I.A. The features of architecture of coronary arteries in different heart outlines. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2011;18(1): 67-72. [Russian: Гайворонский И.В., Труфанов Г.И., Горячева И.А. Особенности архитектоники венечных артерий при различных формах сердца. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2011;18(1):67-72]
8. Rodionov A.A., Gayvoronsky I.V., Gayvoronsky A.I., Vinogradov S.V. Morphological criteria of segmentation of the vertebral venous bed and its interrelation with systemic veins. Morphology. 2016;150(5):31-7. [Russian: Родионов А.А., Гайворонский И.В., Гайворонский А.И., Виноградов С.В. Морфологические критерии сегментации позвоночного венозного бассейна и его взаимосвязи с системными венами. Морфология. 2016;150(5):31-7]
9. Franklin RC, Spiegelhalter DJ, Anderson RH, Macartney FJ, Rossi Filho RI, Douglas JM et al. Double-inlet ventricle presenting in infancy. I. Survival without definitive repair. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1991;101(5):767-76. PMID: 2023434

Статья поступила 07.11.18 (Received 07.11.18)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верный курс на снижение СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток



90
таблеток

Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ ТГ У ПАЦИЕНТОВ С ЦЕЛЕВЫМ УРОВНЕМ ЛНП ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ РИСК СС-СОБЫТИЙ НА 31%¹



**ФЕНОФИБРАТ
(ТРАЙКОР)¹, %**



ТРАЙКОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ И ПОВЫШАЕТ ЛВП^{1, 2}

Трайкор. Международное непатентованное наименование: фенофибрат. Регистрационный номер: ЛСР-002450/08. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. Фармакодинамика: В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20–25 % и триглицеридов на 40–55 % и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10–30 %. Числовая величина фенофибрат на концентрацию ЛПВП-холестерина в триглицеридах, применяемое препарат эффективно у пациентов с гиперлипидемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипидемию, например, при сахарном диабете 2-го типа. Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в терапии лечения диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 2,2 %, $P=0.0003$) в исследовании FIELD. **Показания к применению:** гиперлипидемия и гипертриглицеридемия контролируемая или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, IV, V по классификации Фредриксон) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидемии препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидемическим синдромом, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс C по шкале Чайлд-Пью (включая билирубин цирроз) и персистирующее нарушение функции печени неясной этиологии; тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозы препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетоглофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе; период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с тяжелой формой архаичной, архаичной мускулы, системной склерозом или родственными продуктами в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. **С осторожностью:** у пациентов с факторами, предостерегающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреозу и злоупотреблению алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** Фенофибрат. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Беременность. Потенциальный риск для человека не известен. Поэтому применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Перед грудным вскармливанием. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без нарушения функции почек. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3–4 месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациенты с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** проявилось в основном расстройствами желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, диарея, метеоризм), повышенные активности ферментов трансаминаз, повышение уровня гамма-глобулина в крови. Печень: все побочные действия представлены в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гипотиреоз неэффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечения, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратного нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. При приеме фенофибрат одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Такого комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрат и глицерофосфат кальция сообщалось о нескольких случаях обратного парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контролировать концентрацию холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 и особенно CYP2C9 с узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением, и, при необходимости рекомендуется корректировать дозы этих препаратов. **Способы указания:** Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии статинами. Исходы: пациенты, получившие фенофибрат, показали более низкий уровень триглицеридов (ТГ) ≥ 2.3 ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 0.8 ммоль/л, продемонстрировав статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31% в группе комбинации фенофибрат с статинами по сравнению с группой монотерапии статинами. Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повышалась активность печеночных трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других лекарственных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипотиреоза и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. Почечная функция: в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определить концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к выполнению транспортных средств и управлению механизмами (риск развития гиповолемии). **Условия отпуска:** отпускается по рецепту. * Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ОИП от 02.02.2019 г. на основании ИМИ от 08.02.2019 г. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
ОХ – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, СС – сердечно-сосудистый, 1. Keating G. M., Coon K. F., Fenofibrate. A Review of Its Use in Primary Dyslipidemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus, Drugs 2007; 67 (1): 121–153. 2. Fehrer M. D., Cockle M., Foxon J., Cox A., Packard C. J. Atherosclerotic phenotype in type 2 diabetes: reversal with nicotinic fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15: 395–9.

ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, Москва,
Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.abbott-russia.ru

