



ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2017 № 1 (43)



КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА



O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 1 / 2017
(43)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 1 / 2017
(43)

Учредитель – Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

2017 № 1 (43)

Адрес редакции:

Узбекистан, г. Ташкент, 100052,

Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, д. 4.

Телефоны: 8–998 (71) 237–38–16, 8–998 (71) 237–33–67

Факс: 234–16–67

E-mail: info@cardiocenter.uz

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов

Зам. глав. редактора А.Б. Шек

Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов

Отв. секретарь Н.З. Срожидинова

Т.А. Абдуллаев

А.Л. Аляви

М.М. Зуфаров

У.К. Камилова

Ш.Б. Иргашев

У.К. Каюмов

А.Г. Курмуков

Н.М. Мамасолиев

Ш.М. Рахимов

Р.И. Усманов

Н.У. Шарапов

Редакционный совет:

А.Г. Гадаев (Ташкент)

В.А. Джалалова (Самарканд)

А.К. Джусипов (Алматы)

Н.У. Закиров (Ташкент)

З.Р. Зуннунов (Термез)

С.Д. Искандерова (Ташкент)

Б.А. Магруппов (Ташкент)

Н.А. Мазур (Москва)

А.С. Джумагулова (Бишкек)

А.А. Раимжанов (Фергана)

З.Я. Рахимов (Душанбе)

А.М. Сагиров (Ургенч)

С.Ю. Турсунов (Андижан)

А.И. Ходжаев (Ташкент)

Н.М. Юлдашев (Ташкент)

З.З. Юнусов (Ташкент)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. №0024

ISSN 2010–6947

Подписано в печать 26.03.2017. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.

Усл. п.л. 12,0. Тираж 300. Заказ №173.

*Выражаем искреннюю признательность всем нашим коллегам в Узбекистане и СНГ,
принимавшим активное участие в выпуске номера журнала.*

Дизайн и печать ООО «Niso poligraf». Ташкентский вилоят, Урта Чирчикский туман,
ССГ «Ок-Ота», махалля Машъал, улица Марказий, дом 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Закиров Н.У. О ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ.
Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент..... 5
- Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А., Ахмедов Х.А., Бабаджанов С.А., Рахмонов Т.Ш.
БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ
АО РСЦХ имени академика В.Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан 10
- Мамутов Р.Ш., Нагаева Г.А., Абидова Д.Э., Мун О.Р.
ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ СУММАРНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ В ОЦЕНКЕ БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ/ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
(по данным исследования РОКСИМ-Уз)
Республиканский специализированный центр кардиологии г. Ташкент. Узбекистан 18
- Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А., Сирожиддинова Н.З, Цой И.А.
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО
ФЕРМЕНТА У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ, СТРАДАЮЩИХ ДКМП И АССОЦИАЦИЯ
С МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СЕРДЦА
Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан 23
- Шек А.Б.¹, Курбанов Р.Д.¹, Абдуллаева Г.Ж.¹, Нагай А.В.¹, Абдуллаев А.А.², Тригулова Р.Х.¹,
Хошимов Ш.У.¹, Низамов У.И.¹, Умурзакова М.М.¹, Аминов С.А.¹
ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА
НЕПЕРЕНОСИМОСТИ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИБС
¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии,
²Институт Генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз, г.
Ташкент, Узбекистан,..... 29
- Сабиров М.А.
ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СМАД У БОЛЬНЫХ ХБП НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ,
ВКЛЮЧАЮЩИХ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ
Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Ташкентский государственный стоматологический институт. г. Ташкент, Узбекистан..... 36
- Фозилов Х.Г.¹, Курбанов А.С.², Юлдашов Б.А.³.
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СТЕНТОВ ПРИ ЧКВ У БОЛЬНЫХ ИБС
¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан
²«Шахрисабская районная медицинская организация», г. Шахрисабз. Узбекистан.
³«Андижанский областной многопрофильный медицинский центр», г. Андижан. Узбекистан 46
- ## ОБЗОРЫ
- Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р.
НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ
РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ 2016 ГОДА
Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан51
- Зуфаров М.М., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О.
НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВИЗУАЛИЗАЦИЮ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ СТРУКТУР:
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ
АО «Республиканский специализированный центр хирургии имени акад. В.Вахидова»,
г. Ташкент. Узбекистан 54

Абралов Х.К., Ахмедов М.Э., Мирзаахмедов С.Д. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА. АО «Республиканский специализированный центр хирургии им. академика В.В. Вахидова», г. Ташкент. Узбекистан.....	61
Хегай Т.Р., Касимова М.С. ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОГЕНОМНЫХ (GWAS) РЕЗУЛЬТАТОВ В ПОНИМАНИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА Республиканский научный центр иммунологии, г. Ташкент. Узбекистан.....	68
Ergasheva M.R., Nurillayeva N.M., Zubaydullayeva M.T., Xusanov R.A., Zaylobidinov O.G., Tadjiqulov B.X., Xidirov Sh.B., Boboyev B.M. COMPREHENSIVE STUDY OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN WOMEN AFTER MENOPAUSE Tashkent Medical Academy. The department of Internal diseases №1.....	75
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
Қўчқаров Ҳ.Ш., Ирисов Дж.Б., Зокиров Н.У. 15 ЙИЛДАН ОРТИҚ ДАВОМ ЭТГАН БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИНИНГ «ДОИМИЙ» ТУРИДА СИНУС МАРОМИ ТИКЛАНИШИ МУМКИНМИ?! (КЛИНИК КУЗАТУВ) Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази, Тошкент ш.....	79
Юлдашев Н.П., Каримов Б.Х., ЗУФАРОВ Т.М., ОМОНОВ С.Х. НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» МЗ РУзб, г. Ташкент. Узбекистан.....	84
В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ	
Мирзаахмедова Н.А., Тулабоева Г.М., Каримова Д.Ф., Талипова Ю.Ш. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан.....	92

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ И ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ

ЗАКИРОВ Н.У.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент

РЕЗЮМЕ

БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ ВА ТЎСАТДАН ЮРАК ЎЛИМИ ЎРТАСИДАГИ САБАБ–ОҚИБАТ
МУНОСАБАТЛАРИ

Н.У. Закиров

Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази, Тошкент ш.

Тўсатдан юрак ўлими (ТЮУ) муаммоси билан боғлиқ даволаш-профилактик чора тадбирлар ҳамда турли клиник шакллардаги бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) бор беморларда даволашни турли ёндашувлари кардиологиянинг мустақил икки йуналиши сифатида қараб келинган. Тақдим этилган илмий тадқиқотлар тахлили тўсатдан юрак ўлими хавфини оширишда БФ нинг мустақил роли борлиги хақида гувоҳлик беради. БФ ва ТЮУ нинг ўзаро алоқадорлиги хусусан, миокард инфаркти ўтказган, сурункали юрак етишмовчилиги ва артериал гипертензияси бор беморлар гуруҳларида ва хатто умумий популяция мисолида ўтказилган клиник тадқиқотларда статистик субанализ методлари ердамида ўрганилган. Кардиовертер-дефибриллятор ўрнатилган беморларнинг архив ЭКГ маълумотлари тахлил қилинганда, БФ да кузатиладиган юракнинг тез-тез ва нотекис уриши эпизодлари, ҳамда short-long-short цикллари учраши қоринчалар тахикардияси ва қоринчалар фибрилляцияси ривожланишига мойилликни ошириши аниқланган. Бир вақтнинг ўзида беморда сурункали юрак етишмовчилиги, юрак ишемик касаллиги мавжудлиги ТЮУ ривожланишининг ўз холича, мустақил омиллари бўлиб хизмат қилиши мумкинлиги БФ ва ТЮУ нинг ўзаро алоқадорлигининг бошқа бир далили ҳисобланади. БФ ҳамда артериал гипертензияси бор беморларда ТЮУ хавфини оширувчи омиллар сифатида чап қоринча гипертрофияси, олдин ўтказилган миокард инфаркти ва қандли диабет бўлиши мумкин кўрсатилган. ТЮУ ривожланишида БФ нинг «проаритмоген» таъсирини тасдиқлаш учун махсус тадқиқотларни ўтказиш, ҳамда ушбу категория беморларда профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш учун алоҳида клиник тадқиқотлар ўтказиш мақсадга мувофиқдир.

Калит сўзлар: Бўлмачалар фибрилляцияси, тўсатдан юрак ўлими, хавф омиллари, қоринчалар тахикардияси, қоринчалар фибрилляцияси.

SUMMARY

ABOUT CAUSE AND EFFECT RELATIONS BETWEEN ATRIAL FIBRILLATION AND SUDDEN CARDIAC DEATH

Zakirov N.U.

Republican specialized center of cardiology, Tashkent city

There are some evidences indicating that atrial fibrillation (AF) is independently associated with increased risk of sudden cardiac death (SCD). This association has been observed in different subgroups of patients such as patients with myocardial infarction (MI), heart failure, and hypertension, and importantly, in the general population. Results from studies of implantable cardioverter-defibrillator recipients suggest that that rapid and irregular rhythm of AF and the short-long-short cycles that are highly prevalent in AF increase susceptibility to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. An alternative explanation for the association between AF and SCD includes confounding or mediation by shared risk factors such as coronary artery disease and heart failure. Possible risk factors for SCD in patients with AF include black race, left ventricular hypertrophy, history of MI, and diabetes. Additional research is needed to confirm the inherent proarrhythmic nature of AF, identify patients' characteristics or clinical conditions that potentiate SCD risk, and define effective SCD prevention strategies for patients with AF.

Key Words: Atrial fibrillation, risk factors, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation



РЕЗЮМЕ

Лечебно-профилактические мероприятия, связанные с проблемой внезапной сердечной смерти, а также различные аспекты ведения больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий долгое время представлялись двумя самостоятельными направлениями кардиологии. Представленные научные данные свидетельствуют о возможной самостоятельной роли фибрилляции предсердий в увеличении риска развития внезапной сердечной смерти. Взаимосвязь между ФП и ВСС подробно изучена на примере клинических исследований, с включением больных, перенесших инфаркт миокарда, у лиц с хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, и даже в общей популяции. Анализ архивных ЭКГ данных у лиц с установленным кардиовертером дефибриллятором показал, что частый и нерегулярный ритм при ФП, а так же эпизоды циклов short-long-short, характерные для ФП, увеличивают предрасположенность к развитию желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Другим объяснением ассоциации между ФП и ВСС могут служить такие сопутствующие самостоятельные факторы риска развития ВСС, как наличие ИБС или ХСН. У пациентов с артериальной гипертензией в качестве факторов, увеличивающих риск ВСС могут быть рассмотрены гипертрофия левого желудочка, перенесенный ранее инфаркт миокарда и сахарный диабет. Целесообразно проведение специальных исследований для утверждения «проаритмической» природы фибрилляции предсердий в развитии внезапной сердечной смерти, а также разработке стратегии ее профилактики у этой категории больных.

Ключевые слова: Фибрилляция предсердий; внезапная сердечная смерть, факторы риска, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Внезапная сердечная смерть (ВСС)—актуальна не только с медицинской, но и социально-экономической точки зрения в силу ряда обстоятельств: 1) По разным данным на долю ВСС приходится до 25 % сердечно-сосудистой и смертности населения [1], этот показатель достигает 50 % у больных ишемической болезнью сердца [2]. 2) ВСС по определению развивается неожиданно, что является тяжелой психологической травмой для близких родственников. 3) Чаще всего жертвами ВСС являются социально активные люди, трудоспособного возраста что обуславливает помимо всего большие экономические потери для общества. При этом по разным данным число ВСС колеблется от 1,4 (у женщин) до 6,68 (у мужчин) на 100 000 населения в год [1, 20].

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов [1], под внезапной смертью (ВС) имеют ввиду случаи ненасильственной (не связанной с травмой), неожиданной смерти, развившейся в течение одного часа от начала возникновения симптомов у практически здоровых лиц. Диагноз ВС также может быть выставлен у взрослых и младенцев до одного года в случаях, когда аутопсия не проводилась и при развитии смерти без очевидной причины.

Термин внезапной сердечной смерти (ВСС) применяется когда: 1) существует врожденная или приобретенная жизнеугрожающая сердечная патология; или 2) на аутопсии выявлена сердечная или сосудистая аномалия как возможная причина смерти; или 3) при отсутствии очевидных экстракардиальных причин по результатам посмертных исследований, в связи, с чем наиболее вероятен аритмический механизм смерти [1]. К сожалению, даже с учетом результатов патолого-анатомического исследования некоторое количество ВС (от 2 до 54 %) остается необъяснимым [3].

В молодом возрасте основными причинами ВСС являются патология ионных каналов кардиомиоцитов, так называемые каналопатии, кардиомиопатии и различные интоксикации, в том числе наркотические, в более старшем возрасте на первый план выходят дегенеративные заболевания (ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки и хроническая сердечная недостаточность (ХСН)) [3, 4].

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов, под **первичной профилактикой ВСС** подразумеваются лечебные мероприятия, направленные на снижение риска смерти у лиц, имеющих высокий риск развития ВСС, но еще не переживших эпизод успешного устранения остановки сердца или жизнеугрожающих аритмий. Под **вторичной профилактикой ВСС** подразумеваются лечебные мероприятия, направленные на снижение риска ВСС у больных, уже переживших эпизод успешного устранения остановки сердца или жизнеугрожающих аритмий [1].

Как известно, фибрилляция предсердий (ФП) увеличивает смертность в 2,0–2,5 раза. В Европейских рекомендациях по ведению больных с ФП 2016 года впервые указано, что ФП увеличивает ВСС за счет развития ВСС, наряду с ранее известными механизмами танатогенеза как развитие ишемического инсульта и прогрессирование ХСН [6]. При этом распространенность ФП в общей популяции колеблется от 1 до 2 %. Следовательно, расчетное число больных с различными формами ФП в Узбекистане может составлять от 300 до 600 тыс. В связи с этим актуальность рассматриваемой проблемы несомненна.

В этом сообщении представлены результаты ряда исследований, свидетельствующих о самостоятельной роли ФП в развитии ВСС на различных группах больных, а также в определенной по-

пуляции, т.е. в группе лиц, объединенных не по наличию того или иного заболевания, а по признаку проживания на определенной территории.

Первые доказательства, свидетельствующие о значимом учащении эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) на фоне ФП, были получены у пациентов, которым были установлены кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД) для вторичной профилактики ВСС [7]. Ретроспективный анализ базы ЭКГ данных установил, что у пациентов, имевших персистирующую ФП на момент имплантации КВД в сравнении с лицами, имевшими синусовый ритм, за период последующего наблюдения достоверно (в 1,8 раз) чаще регистрировались обоснованные разряды КВД – то есть реально купированные эпизоды ЖТ/ФЖ, потенциально приводящие к ВСС. Вместе с тем, наличие исходной ФП обусловило и достоверное учащение (в 2,3 раза) так называемых «необоснованных разрядов» КВД – случаи, когда последующий анализ ЭКГ не подтвердил наличие критериев ЖТ/ФЖ во время разряда КВД. Одной из основных причин необоснованных разрядов КВД является сложность дифференцированной диагностики истинных эпизодов ЖТ/ФЖ от аберрантных желудочковых комплексов на фоне ФП.

В другом исследовании [8] Stein et al. изучив архивные записи ЭКГ у пациентов, которым был имплантирован 2-х камерный КВД с целью вторичной профилактики ВС предложили термин «dualtachycardia» описывая документированные эпизоды ЖТ или ФЖ, которым предшествовала ФП либо предсердная тахикардия (ПТ). Также было установлено, что в случаях сохранения ФП после купирования ЖТ/ФП, следующий эпизод ЖТ/ФП развивался в среднем через 15 мин., в то же время если после первого эпизода ЖТ/ФП наблюдалось восстановление синусового ритма (СР), то очередной эпизод ЖТ/ФП развивался в среднем через 108 часов (что в 432!!! раза больше, чем в группе сравнения), что по мнению авторов свидетельствует о предрасположенности к фатальным желудочковым аритмиям у лиц с наличием ФП.

Голландские авторы [9], изучив судьбу больных с установленным КВД (в течение 833 + 394 дней), установили, что наиболее неблагоприятное прогностическое значение в плане развития ВСС имеют лица с постоянной формой ФП, тогда как у лиц, с персистирующей и особенно с пароксизмальной формами ФП, на момент установки КВД, фатальные желудочковые аритмии развивались значительно реже.

Обобщив результаты трех вышеперечисленных исследований, проведенных на больных с установленным КВД, можно предположить, что наличие постоянной или персистирующей ФП может повысить склонность миокарда к развитию ЖТ или ФЖ.

Прогностически неблагоприятная роль ФП показана и в группе больных перенесших

острый инфаркт миокарда (ОИМ). Так, согласно исследованию TRACE (TRAndalopril Cardiac Evaluation), у 19% больных из 5983 госпитализированных с ОИМ в стационаре развилась ФП. В последующем в этой группе случаи развития ВСС регистрировались достоверно чаще (в 1,3 раза) в сравнении с больными, не имевшими ФП [10]. Семилетнее наблюдение за 505 больными с ОИМ также свидетельствует о самостоятельной роли ФП, осложнившей течение ОИМ, в развитии случаев ВСС. При этом ФП не ассоциировалось с последующим развитием ХСН и другой сердечно-сосудистой смертности, а также смерти от СС причин [11].

Как известно, выявляемость ФП увеличивается по мере выраженности ХСН [12]. При этом эти синдромы рассматриваются в качестве взаимоотягочающих, в связи с чем не всегда удается определить причинно-следственную последовательность между ними. При этом известно о существенном ухудшении прогноза жизни больных при сочетании ХСН с ФП.

В качестве доказательства самостоятельной роли ФП в развитии ВСС представлены результаты проспективного исследования за 390 больными ХСН III–IV по NYHA с ФВ 19 + 7%, при этом 75 (19%) больных имели ФП. Показатели общей смертности и ВСС оказались достоверно выше у больных, имевших ФП в сравнении с больными с исходно синусовым ритмом. По результатам мультивариабельного регрессионного анализа ФП наряду с низкой фракцией выброса (ФВ) признана независимым фактором риска развития ВСС [13].

Несомненно, что одним из ведущих факторов риска развития ФП является артериальная гипертензия (АГ). Так, по результатам исследований, проведенных в лаборатории Аритмий сердца АО Республиканского специализированного центра кардиологии МЗ Республики Узбекистан гипертоническая болезнь и/или ИБС выявлены у 62,9% больных с ФП [14].

В этой связи определенный интерес представляют результаты многоцентрового исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), установившего выявление новых случаев ФП у 7,9% больных с АГ и ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка на протяжении периода наблюдения, равного 4,7 + 1,1 лет. За этот период ВСС констатирована у 1,7% больных. При этом, мультивариабельный анализ по Cox установил, что у лиц, с вновь выявленной ФП на фоне АГ с гипертрофией миокарда, вероятность развития ВСС увеличивается в 3 раза в сравнении с больными без развития ФП [15].

Еще более интригующими представляются результаты **популяционных исследований**: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) и Cardiovascular Health Study (CHS), также продемонстрировавших достоверную связь между раз-



витием ВСС и вновь выявленной ФП по результатам длительных наблюдений. При этом диагноз ВСС устанавливался врачом при условии внезапности остановки сердца у больных ИБС, обусловленной желудочковой тахикардией; а в случаях смерти, не соответствующим этим критериям выставлялся диагноз не ВСС. В связи с тем, что ФП ассоциировалась с увеличением не только внезапной, но и не внезапной смерти, не исключается вероятность, что запускающим механизмом ВСС при ФП могут служить так называемые «общие» факторы риска такие как ИБС, АГ и ХСН. Ретроспективный статистический метаанализ результатов обоих исследований [16], каждая из которых продолжалась в среднем более 13 лет, выявил достоверную связь между вновь выявленной ФП и развитием ВСС (ОР–2,03, 95%, ДИ 1,30–3,17; $p=0,002$), независимо от присутствия таких факторов как АГ, ХСН и ИБС. В тоже время метаанализ этих двух популяционных исследований не выявил взаимосвязь между вновь выявленной ФП и случаями не ВСС. Таким образом, можно предположить, что ассоциация между ФП и ВСС лишь частично может быть обусловлена такими факторами, как АГ, ХСН и ИБС. Следовательно, ФП по своей сути может самостоятельно повысить предрасположенность миокарда к ЖТ/ФЖ, приводящих к ВСС.

В этой связи закономерен вопрос: существуют ли независимые предикторы ВСС у лиц с ФП? Хотя специальных исследований, позволяющих ответить на этот вопрос не проводилось, представляет интерес дополнительный ретроспективный статистический анализ результатов рандомизированных клинических исследований LIFE и ARIC, который установил, что наряду с гипертрофией левого желудочка, принадлежность к афроамериканской расе являются независимыми факторами риска развития ВСС у лиц страдающих ФП [15,16]. Схожий анализ исследования Rate Control versus Electrical cardioversion (RACE) выявил, что перенесенный ранее ИМ и сахарный диабет увеличивают риск ВСС у больных с ФП, тогда как прием бета-блокаторов снижает риск его развития [17]. Безусловно, что могут существовать и другие самостоятельные факторы риска развития ВСС у больных с ФП, для определения которых необходимо проведение специально спланированных клинических исследований.

С научно-практической точки зрения представляет интерес определение возможных механизмов реализации взаимосвязи ФП и ВСС. В отличие от синдрома ВПВ, при котором механизм ВС при ФП ясен, в общей популяции подобной ясности нет. Краеугольный вопрос: является ли ФП по своей природе аритмогенной для желудочков (т.е. ФП представляет собой соответствующий субстрат для запуска ЖТ/ФЖ и ВС) или ФП действует через другие факторы или условия (н/п ХСН),

способствующие увеличению случаев ВС. Ответ на этот вопрос является критически важным в связи с тем, что если доминантным является первое, усилия по сохранению синусового ритма у лиц с ФП высокого риска могут предупредить ВСС у большинства больных. С другой стороны, если ФП влияет на развитие ВСС только через другие факторы, усилия по удержанию синусового ритма могут быть не столь эффективными в предупреждении случаев ВСС.

В действительности сведения о предрасполагающей роли ФП в развитии желудочковых тахикардий (ЖТА) публиковались и ранее. Так, было установлено, что частый желудочковый ритм во время предсердной тахикардии напрямую снижает рефрактерность желудочков, стимулируя развитие ЖТ/ФЖ [13, 18]. Помимо этого по результатам ретроспективного анализа архивных ЭКГ у больных с функционирующим КВД установлена высокая частота так называемых эпизодов «short-long-short», запускавших ЖТ/ФЖ на фоне ФП в сравнении с больными, не имевшими ФП. Именно этот механизм трансформации ФП в ЖТ был упомянут в качестве основного у больных с имплантированным КВД на фоне ФП при ретроспективном анализе случаев ВС [7].

Помимо этого существуют и экспериментальные доказательства взаимосвязи ФП с жизнеугрожающими аритмиями. Так, Somberg et al. наблюдал индукцию ЖТ у 25 из 26 собак с ФП во время электрической стимуляции, тогда как у животных с синусовым ритмом ФП не индуцировалось [19].

В целом эти данные подтверждают факт, о возможном усилении предрасположенности к ЖТА у лиц с предсердными тахикардиями, и прежде всего с ФП. Как известно, это положение отражено в последних Европейских рекомендациях по ведению больных с ФП [5]. При этом остается открытым ряд вопросов, вероятно требующих проведения специально спланированных клинических исследований:

1. Нужны дополнительные свидетельства прямой взаимосвязи ФП с ВСС.
2. Ассоциируется ли ВСС только с постоянной и персистирующей ФП, и не связаны с пароксизмальной формой?
3. Является ли профилактика ВСС у больных с ФП оправданным и с какими рисками она сопряжена?
4. Должна ли стратегия профилактики ВСС ограничиваться применением бета адреноблокаторов, проявивших достоверные преимущества по результатам многоцентрового исследования RACE или может быть расширена стратегией контроля ритма – в частности радиочастотной аблацией?

Ответы на эти вопросы представляют дополнительные обоснования целесообразности клинических усилий по предупреждению прогрессирующей ФП в более тяжелые формы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silvia G. Priori, Carina B., Andrea M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology.
2. Douglas P. Zipes et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *EurHeartJ* (2006) 27 (17): 2099–2140.
3. Anderson T., Magnuson A., Bryngelsson I., Froberg O., Henriksson K.M., Edwardsson N., Pod D. Gender related differences in risk of cardiovascular morbidity in patients hospitalized with incident of atrial fibrillation without concomitant diseases. A nation wide cohort study with 9519 patients. *Int. J Cardiol.* 2014; 177: 91–99
4. Borieffs C.J.W., Van Ree J.B., van Welsen G.H., van der V. Cilde E.T., Van Erven L., Bax J.J. et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 879–885.
5. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
6. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* (2016) 37 (38):2893–2962
7. Gronefeld G.C., Maus O., Li Y.G., Klingenhoben T., Hohnloser S.H. Association between atrial fibrillation and appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy: Results from a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1208–1214.
8. Stein K.M., Euler D.E., Mehra R., Seidl K., Slotwiner D.J., Mittal S. et al. Do atrial tachyarrhythmias beget ventricular tachyarrhythmias in defibrillator recipients? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 335–340.
9. Borieffs C.J.W., Van Ree J.B., van Welsen G. H., van der V. Cilde E.T., Van Erven L., Bax J.J. et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 879–885.
10. Pedersen O. D., Abildstrom S. Z., Ottesen M. M., Rask-Madsen C., Bagger H., Kober L. et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur heart J* 2006; 27: 290–295
11. Berton G., Cordiano R., Cucchini F., Cavuto F., Pellergrinet M., Palatini P. Atrial fibrillation during acute myocardial infarction: Association with all-cause mortality and sudden death after 7-year of follow-up. *Int J Chin Pract* 2009; 63: 712–721
12. Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiology* 2003; 91: 2D–8D.
13. Middlekauff H.R., Stevenson W.G., Stevenson L.W. Rognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure: A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40–48.
14. Курбанов Р.Д. и др. Адекватность антитромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана* №1. 2017г.
15. Okin P.M., Bang C.N., Wachtell K., Hille D.A., Kjeldsen S.E., Dahlöf B. et al. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 243–25.
16. Chen L.Y., Sotoodehnia N., Buzkova P., Lopez F.L., Yee L.M., Hebert S.R., et al. Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 29–35.
17. Hagens V.E., Rienstra M., Van Veldhuisen D.J., Crijns H., Van Gelder I.C. Determination of sudden cardiac death in patients with persistent atrial fibrillation in the RAtionale versus Electrical cardioversion (RACE) study.
18. Denes P., Wu D., Dhingra R et al. The effects of cycle length on cardiac refractory periods in man. *Circulation* 1974; 49: 32–41.
19. Somberg J.C., Torres V., Keren G., Butler B., Tepper D., Kleinbaum H. et al. Enhancement of myocardial vulnerability by atrial fibrillation. *Am J Ther* 2004; 11: 33–43.
20. Stewart D., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. A population based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–364.



БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

ЗУФАРОВ М.М., ИСКАНДАРОВ Ф.А., АХМЕДОВ Х.А., БАБАДЖАНОВ С.А., РАХМОНОВ Т.Ш.

АО РСЦХ имени академика В.Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ИНФАРКТДАН КЕЙИНГИ ЭРТА СТЕНОКАРДИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ТОМИР ИЧИ АМАЛИЕТИДАН КЕЙИНГИ ЯҚИН ВА УЗОҚ НАТИЖАЛАРИ

Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А., Ахмедов Х.А., Бабаджанов С.А., Рахмонов Т.Ш.

36 дан 74 ешгача (ўртача $53 \pm 4,7$ ёш) бўлган инфарктдан кейинги эрта стенокардияли беморларда тож томирларнинг стентлашамалиётдан кейин чап қоринчанинг анатомио-функционал кўрсаткичларининг ўзгариши таҳлил қилинди. Ушбу беморлар анамнезида 3 кундан 21 кунгача бўлган вақт оралиғида миокард инфаркти ўтказган. Беморларнинг 81 (37,5%), тасида Q тишчали, 135 (62,5%) тасида Q тишчасиз миокард инфаркти кузатилган. Ўткир инфаркт миокардиданкейинги ўртача вақт $7,2 \pm 2,4$ суткани ташкил этди.

Текширувлар натижалари шуни кўрсатдики, инфарктдан кейинги эрта стенокардияли беморларда тож томирлардақон оқимини мувофиқ тарзда тикланиши чап қоринчанинг ҳажмий—функционал кўрсаткичларинистатистик ишончли яхшиланишига олиб келади.

Олинган натижалар таҳлилидан келиб чиқиб, инфарктдан кейинги эрта стенокардияни анъанавий фармакотерапиядан кўра тож томирларда қон оқимини эрта инвазив эндоваскуляр усулда тиклаш устунлиги ҳулоса қилинди.

Калит сўзлар: чап қоринчанинг ремоделланиши, инфарктдан кейинги эрта стенокардия, тож томирларни стентлаш, чап қоринчанинг ҳайдаб чиқариш фракцияси.

SUMMARY

SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH POST-MYOCARDIAL INFARCTION EARLY ANGINA PECTORIS

Zufarov M.M., Iskandarov F.A., Axmedov X.A., Babadjanov S.A., Raxmonov T.Sh.

It has been analyzed changes of anatomical-functional factors of left ventricle after coronary stenting in 168 patients with early angina pectoris after myocardial infarction at age from 35 to 74 years (mean $53 \pm 4,7$ years).

These patients had myocardial infarction (IM) in anamnesis in period from 4 days to 1 month. Among those patients myocardial infarction with Q—62 (3,9%) and without Q—106 (63,1%) had been observed. At mean term follow up after acute myocardial infarction were $9,4 \pm 6,5$ days.

The results of the study have shown that identical reconstruction coronary blood flow in patients with early angina pectoris after myocardial infarction lead up to statistical reliable improvement of dimensional-functional features of left ventricle.

According to results of analysis were made conclusions about benefits of early interventions in reconstruction of coronary blood flow by stenting versus traditional pharmacotherapy at patients with early angina pectoris after myocardial infarction.

The Keywords: remodeling of left ventricles, early angina pectoris after myocardial infarction, coronary stenting, fraction ejection.

РЕЗЮМЕ

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ИБС РАННЕЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А., Ахмедов Х.А., Бабаджанов С.А., Рахмонов Т.Ш.

Анализированы изменения анатомио-функциональных показателей левого желудочка после стентирования коронарных артерий у 168 больных с ранней постинфарктной стенокардией в возрасте от 36 до 74 лет (в среднем $53 \pm 4,7$ лет).

Пациенты имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) сроком от 3 дней до 21 дней. Из них ИМ с зубцом Q—62 (3,9%), без зубца Q—106 (63,1%) больных. Средний срок после перенесенного ОИМ составил $9,4 \pm 6,5$ суток.

Результаты исследования показали, что адекватное восстановление коронарного кровотока у больных РПС приводит к статистически достоверному улучшению объемно-функциональных характеристик левого желудочка.

На основе анализа полученных результатов сделаны выводы о преимуществах ранней инвазивной тактики эндоваскулярного восстановления коронарного кровотока перед традиционной фармакотерапией больных РПС.

Ключевые слова: ремоделирование левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, коронарное стентирование, фракция выброса.

Ранняя постинфарктная стенокардия (РПС) характеризуется интенсивно повторяющейся ангинозной болью, возникающей в покое или при незначительной физической нагрузке, появляющейся в течение 30 дней после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1].

РПС относится к категории нестабильной стенокардии, является неблагоприятным прогностическим признаком течения заболевания. Она в 20–30% случаев возникает после ОИМ без зубца Q, в 14–25% случаев – с зубцом Q [4, 9].

У больных с постинфарктной стенокардией летальность возрастает в 3–4 раза в течение 14±8 месяцев, достигая 50% [6, 16]. При этом наибольший риск кардиальных катастроф наблюдается в первые 3 месяца [3], а летальность в первый год после ИМ возрастает до 17–50% [3].

При клинко-ангиографических исследованиях установлено, что РПС возникает преимущественно у пациентов молодого возраста и именно у них протекает наиболее тяжело, что в определенной мере обусловлено отсутствием развитых коллатералей в миокарде при непродолжительном существовании ишемической болезни сердца (ИБС) [7].

Основные факторы РПС: остаточный гемодинамически значимый стеноз в зоне инфаркт-зависимой венечной артерии [8, 10]; снижение коллатерального кровотока в пограничной зоне, прилежащей к инфарктированному сегменту; коронарный тромбоз [11] и коронарный спазм [12].

Грозным осложнением РПС является повторный инфаркт миокарда, прогноз которого более неблагоприятен, чем при первичном инфаркте [2]. Клиническое течение повторного ИМ характеризуется более частым и ранним развитием сердечной недостаточности и кардиогенным шоком, отеком легких, а также фатальных аритмий, которые в 40% случаев являются причиной смерти пациентов с повторным ИМ [2]. Летальность при повторном ИМ колеблется от 23,2 до 60,7%. Если интервал между первичным и повторным инфарктом менее 6 месяцев, летальность в этом случае достигает 80%, а при интервале более 6 месяцев – 50% [2].

В настоящее время в мире наиболее эффективным методом восстановления кровотока в сим-птом-связанной артерии с резидуальным стенозом стала коронарная ангиопластика со стентированием. Однако у определенной части больных с РПС применение ЧКВ методов становится невозможным при кальцинированном поражении ствола ЛКА, диффузном и многососудистом поражении коронарных артерий, постинфарктных дефектах

межжелудочковой перегородки и клапанной патологии вследствие инфаркта миокарда, а проводимая медикаментозная терапия оказывается неэффективной. В этих случаях аортокоронарное шунтирование (АКШ) играет важную роль в лечении больных с РПС. В то же время следует отметить, что выполнение операции коронарного шунтирования в ранние сроки после ОИМ сопровождается большой частотой осложнений и летальности [13, 14].

ЧКВ играет важную роль в лечении больных с РПС, в то же время следует отметить, что остаются малоизученными влияние последнего на объемно-функциональные параметры ЛЖ, ближайшие и отдаленные результаты, выживаемость, а также факторы, влияющие на их результат.

Цель исследования. Оценка изменений клинического состояния больных, данных электрокардиографии и объемно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ после коронарного стентирования у больных РПС.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ изменений клинического состояния больных, динамики данных электрокардиографии и ЭхоКГ до и после ЧКВ у 168 пациентов с ранней постинфарктной стенокардией в возрасте от 36 до 74 лет (в среднем 53±4,7 лет).

Пациенты имели в анамнезе инфаркт миокарда сроком от 3 до 28 дней, средний срок после перенесенного ОИМ составил 9,4±6,5 суток. Для сравнительного анализа пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 62 (36,9%) пациента, перенесшие ИМ с зубцом Q. Во вторую группу включены 106 (63,1%) больных, перенесших ИМ без зубца Q. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Из сопутствующих заболеваний выявлены у 118 (70,2%) больных гипертоническая болезнь, у 67 (39,9%) – ожирение от I до III ст, у 40 (23,8%) – сахарный диабет II типа, у 34 (20,2%) – ХОБЛ, табакокурение отмечено у 44 (26,2%). У 122 (72,6%) больных имелась дислипидемия, у 109 (64,9%) – отягощенная наследственность. 41 (24,4%) пациент в анамнезе имели ПИКС, 13 (7,7%) – ХНМК. Тромболизисная терапия стрептокиназой в анамнезе была проведена у 56 (33,3%) больных. У 134 (79,9%) больных отмечено наличие XCH I–IV функционального класса по классификации NYHA. Согласно представленным выпискам из истории болезни, ИМ передне-перегородочной и верхушечной области перенесли 47 (28,0%), передне-распространенный ИМ – 51 (30,4%), задний ИМ – 70 (41,7%) больных.



У всех больных на фоне применения стандартной антиангинальной терапии отмечались загрудинные боли. У 105 (62,5%) больных боли возникали при физической нагрузке и при повышении артериального давления, у 63 (37,5%) боли сопровождались холодным потом, возникали при незначительной физической нагрузке и в покое, купиро-

вались после дополнительного применения таблетированных, аэрозольных или инфузионных форм нитратов.

Всем больным проводились объективный осмотр, общеклинические обследования, включая электрокардиографию (ЭКГ) и эхо-доплеркардиографию (ЭхоКГ).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование до стентирования

Группы	I группа (n=62)	II группа (n=106)	Всего (n=168)
Мужской пол	38 (61,3%)	54 (50,9%)	92 (54,8%)
Женский пол	24 (38,7%)	52 (49,1%)	76 (45,2%)
Возраст (лет)	51,2 ± 3,6	53,1 ± 5,3	52,4 ± 4,7
Артериальная гипертензия	49 (79,0%)	69 (65,1%)	118 (70,2%)
Дислипидемия	48 (77,4%)	74 (69,8%)	122 (72,6%)
Отягощенная наследственность	43 (69,4%)	66 (62,3%)	109 (64,9%)
Сахарный диабет	17 (27,4%)	23 (21,7%)	40 (23,8%)
Ожирение	28 (45,2%)	39 (36,8%)	67 (39,9%)
Курение	19 (30,7%)	25 (23,6%)	44 (26,2%)
ХОБЛ	15 (24,2%)	19 (17,9%)	34 (20,2%)
ПИКС	19 (30,7%)	22 (20,8%)	41 (24,4%)
ХНМК	6 (9,7%)	7 (6,6%)	13 (7,7%)
СП системного тромболизиса	18 (29,0%)	38 (35,9%)	56 (33,3%)
ХСН	62 (100%)	72 (67,9%)	134 (79,8%)
Передне-перегородочный и верхушечный ИМ	21 (33,9%)	26 (24,5%)	47 (28,0%)
Передне-распространенный ИМ	17 (27,4%)	34 (34,9%)	51 (30,4%)
Задний ИМ	24 (38,7%)	46 (43,4%)	70 (41,7%)

Недостаточность коронарного кровообращения по данным ЭКГ перегородочно-верхушечной области ЛЖ выявлена у 47 (28,0%) пациентов, передней стенки ЛЖ—у 51 (30,4%), задней стенки ЛЖ—у 70 (41,7%). При этом элевация сегмента ST отмечена у 12 (7,1%) пациентов, депрессия сегмента ST—у 102 (60,7%).

У 21 (33,9%) пациентов I группы недостаточность коронарного кровообращения с признаками очаговых изменений (зубец Q) и признаками ишемии имела место по перегородочно-верхушечной области ЛЖ, у 17 (27,4%)—по передней стенке, у

24 (38,7%)—по задней стенке. Из них сохраняющаяся элевация сегмента ST отмечена у 12 (19,4%) пациентов, а среди пациентов с депрессией сегмента ST вне инфарктной зоны миокарда—у 24 (38,7%).

У 26 (24,5%) больных II группы признаки ишемии миокарда наблюдались по передне-перегородочной и верхушечной области ЛЖ, передней стенке—у 34 (34,9%), по задней стенке—у 46 (43,4%). Из них у 78 (73,6%) пациентов нестабильная депрессия сегмента ST с транзиторным усугублением.

Таблица 2

ЭКГ характеристика пациентов до коронарного стентирования

Группы	I группа (n=62)	II группа (n=106)	Всего (n=168)
Передне-перегородочный и верхушечный ИМ	21 (33,9%)	26 (24,5%)	47 (28,0%)
Передне-распространенный ИМ	17 (27,4%)	34 (34,9%)	51 (30,4%)
Задний ИМ	24 (38,7%)	46 (43,4%)	70 (41,7%)
Сохраняющиеся элевации	12 (19,4%)	-	12 (7,1%)
Депрессии сегмента ST	24 (38,7%)	78 (73,6%)	102 (60,7%)

Сократительная способность миокарда рассчитывалась по модифицированному алгоритму Симпсона или методу дисков.

В исследовании оценивались показатели кинетики стенок левого желудочка, фракция выброса (ФВ) и конечный диастолический объем (КДО). Локальные нарушения сократимости проявлялись на

ЭхоКГ гипокинезией (уменьшение систолического сокращения миокарда) или акинезией (отсутствие сокращения миокарда).

По данным ЭхоКГ у 89 (53,0%) пациентов отмечены зоны гипокинезии, у 79 (47,0%)—акинезии, из них у 4 (2,4%)—формирующаяся аневризма (см. табл. 3).

При этом среди пациентов I группы зоны гипокинезии ЛЖ отмечены у 24 (38,7%) больных. У 38

(61,3%) пациентов выявлены зоны акинезия, из них у 4 (2,4%) – формирующаяся аневризма (см. табл. 3).

Таблица 3

ЭхоКГ характеристика у пациентов РПС до коронарного стентирования

Вид нарушения кинетики стенок ЛЖ	Группы		
	I группа (n=62)	II группа (n=106)	Всего (n=168)
Гипокинезия	24 (38,7%)	65 (61,3%)	89 (53,0%)
в т.ч. перегородочного и верхушечного сегментов	6 (9,7%)	18 (17,0%)	24 (14,3%)
в т.ч. передне–перегородочного, верхушечного и бокового сегментов	9 (14,5%)	20 (18,9%)	29 (17,3%)
в т.ч. заднего, задне-диафрагмального сегментов	9 (14,5%)	27 (25,5%)	36 (21,4%)
Акинезия	38 (61,3%)	41 (38,7%)	79 (47,0%)
в т.ч. перегородочного и верхушечного сегментов	15 (24,2%)	8 (7,6%)	23 (13,7%)
в т.ч. передне–перегородочного, верхушечного и бокового сегментов	4 (6,5%)	14 (13,2%)	18 (10,7%)
в т.ч. заднего, задне-диафрагмального сегментов	15 (24,2%)	19 (17,9%)	34 (20,2%)
Аневризма верхушки	4 (6,5%)	-	4 (2,4%)
КДО среднее (мл)	164,4±24,5	148,4±21,1	154,3±22,4 мл
ОФИ среднее (%)	42,3±2,8%	47,4±3,2%	45,5±3,1%

У 65 (61,3%) пациентов II группы отмечены зоны гипокинезии ЛЖ, у 41 (38,7%) пациентов выявлены зоны акинезии (см. табл. 3).

По данным ЭхоКГ, КДО ЛЖ в среднем составил 154,3±22,4 мл. У пациентов I группы КДО ЛЖ в среднем составил 164,4±24,5 мл. У пациентов II группы КДО ЛЖ в среднем составил 148,4±21,1 мл (см. табл. 3).

Вмешательства на коронарных сосудах проводились под местной анестезией с внутривенным потенцированием в рентген-операционной, оснащенной цифровой ангиокардиографической системой «ALLURA Xper FD 20» фирмы «PHILIPS».

У 125 (74,4%) пациентов коронарография выполнена доступом через лучевую и у остальных 43 (25,6%) – через бедренную артерии. По данным коронарографии однососудистое поражение выявлено у 51 (30,4%) пациента, двухсосудистое – у 90 (53,6%), поражение трех и более сосудов – у 27 (16,1%).

В I группе у 17 (27,4%) больных имело место однососудистое поражение, из них у 7 (11,3%) – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), у 4 (6,5%) – огибающей ветви (ОВ), у 6 (9,7%) – правой коронарной артерии (ПКА). У остальных 45 (72,6%) пациентов имелось многососудистое поражение коронарного русла: двухсосудистое у 32 (51,6%), трех и более – 13 (21,0%). Сочетанное поражение ПМЖВ и ПКА имело место в 14 (22,6%), ПМЖВ и – ОВ в 11 (17,7%), ОВ и ПКА в 7 (11,9%), ПМЖВ, ОВ и ПКА в 13 (21,0%) случаях.

Во II группе у 34 (32,1%) больных отмечались однососудистое поражение, из них у 12 (11,3%) – передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), у 9 (8,5%) – огибающей ветви (ОВ), у 13 (12,3%) – правой коронарной артерии (ПКА). У остальных 72 (67,9%) пациентов имелось многососудистое пора-

жение коронарного русла, в т.ч. двухсосудистое – у 58 (54,7%), трех-и более – у 14 (13,2%).

Сочетанное поражение ПМЖВ и ПКА имело место в 25 (23,6%), ПМЖВ и ОВ в 19 (17,9%), ОВ и ПКА в 14 (13,2%), ПМЖВ, ОВ и ПКА в 14 (13,2%) случаях.

Общее количество значимых пораженных сосудов составило 312, в т.ч. значимые стенозы – 223 (71,5%), окклюзии – 89 (28,5%). Выявлено 168 (53,9%) инфаркт-связанных артерий, а также 144 (46,2%) инфаркт-несвязанных артерий, значительно влияющих на кровоснабжение миокарда.

По основным исходным ангиографическим характеристикам изученные группы больных достоверно не различались (табл. 4).

Все пациенты получали терапию, включающую по показаниям гепарин, аспирин, клопидогрель, статины, нитраты, β-блокаторы, ингибиторы АПФ или АРА II, антагонисты кальция и, по показаниям, антиаритмические препараты. Экстренная анти тромботическая подготовка включала единовременный прием 500 мг аспирина и 600 мг клопидогреля.

Хорошим ангиографическим результатом считалось восстановление просвета коронарной артерии с остаточным стенозом менее 10%, а также кровотока TIMI III согласно рекомендациям ACC/AHA. Клинически хорошим результатом считались стабилизация состояния, повышение толерантности к физической нагрузке, отсутствие или значительное уменьшение или отсутствие приступов загрудинных болей. Положительным результатом в ближайшие сроки после ЧКВ по данным инструментальных методов обследования считались уменьшение или исчезновение электрокардиографических признаков ишемии, улучшение кинетики стенок левого желудочка, фракции выброса и других объемно-гемодинамических характеристик ЛЖ по данным эхокардиографии.

Таблица 4

Ангиографическая характеристика больных по группам

	Группы			
	I группа (n=62) (36,9%)	II группа (n=106) (63,1%)	Общ (n=168)	p
Бедренный доступ	16 (25,8%)	27 (25,5%)	43 (25,6%)	p <0,01
Радиальный доступ	46 (74,2%)	79 (74,5%)	125 (74,4%)	p <0,01
Однососудистое поражение	17 (27,4%)	34 (32,1%)	51 (30,4%)	p <0,05
Двухсосудистое поражение	32 (51,6%)	58 (54,7%)	90 (53,6%)	p <0,05
Трехсосудистое поражение	13 (21,0%)	14 (13,2%)	27 (16,1%)	p <0,05
ПМЖВ	45	70	115	–
ОВ	35	56	91	–
ПКА	40	66	106	–
Инфаркт-связанная артерия	62	106	168	–
Инфаркт-несвязанная артерия	58	86	144	–
Выраженные стенозы	69	154	223	–
Окклюзии	51	38	89	–
Общее количество пораженных артерий	120	192	312	–

Результаты и их обсуждение. Коронарография выполнена всем 168 пациентам с РПС. ЧКВ увенчались успехом у 140 (95,9%) из 146 больных. У 6 (4,1%) больных с окклюзионными поражениями коронарных артерий не удалось выполнить реканализацию.

22 (13,1%) пациентам с многососудистым поражением из-за выраженного кальциноза, протяженности окклюзированного сегмента, сложного анатомического строения инфаркт-связанных коронарных артерий, а также левого типа кровоснабжения при выраженном стенозе ствола левой коронарной артерии или его эквивалента, т.е. отсутствия условий для ЧКВ, было рекомендовано коронарное шунтирование.

По данным литературы частота ангиографического успеха ЧКВ у больных РПС составляет 82–98% [5; 17].

Стентирование одной артерии выполнено у 51 (36,4%), двух–у 72 (51,4%), трех и более–у 17 (12,1%) больных.

В 73 (29,7%) случаях выполнено прямое стентирование коронарных артерий, в 112 (45,5%)–стентирование коронарных артерий после предварительной предилатации коронарными баллонами. С учетом инфаркт-связанных случаев в 61 (68,5%) при окклюзии коронарной артерии удалось произвести реканализацию сосуда с последующей ангиопластикой и стентированием (табл. 5).

Таблица 5

Результаты стентирования коронарных артерий

Количество больных с РПС	Группы		
	I группа (n=62)	II группа (n=106)	Всего (n=168)
Количество пациентов, которым выполнено ЧКВ	47 (75,8%)	93 (87,7%)	140 (83,3%)
Общее количество пораженных артерий	120	192	312
Общее кол-во стентированных артерий	84 (70,0%)	162 (84,4%)	246 (100%)
ПМЖВ	32 (38,1%)	58 (35,8%)	90 (36,6%)
ОВ	23 (27,4%)	45 (27,8%)	68 (27,6%)
ПКА	29 (34,5%)	59 (36,4%)	88 (35,8%)
Однососудистое стентирование	17 (27,4%)	34 (32,15%)	51 (30,4%)
Двухсосудистое стентирование	23 (37,1%)	49 (46,2%)	72 (42,9%)
Трехсосудистое стентирование	7 (11,3%)	10 (9,4%)	17 (10,1%)
Стентирование инфаркт-связанной артерии	47 (75,8%)	93 (87,7%)	140
Стентирование инфаркт-несвязанной артерии	37 (63,8%)	69 (80,2%)	106
Прямое стентирование	24 (28,6%)	49 (30,3%)	73 (29,7%)
ТЛБАП со стентированием	27 (32,1%)	85 (52,5%)	112 (45,5%)
Реканализация со стентированием	33 (39,3%)	28 (17,3%)	61 (68,5%)

У всех 140 пациентов после стентирования коронарных артерий удалось восстановить хороший коронарный кровоток (TIMI III).

В связи с прогрессированием стенокардии у 31 (18,5%) больного эндоваскулярные вмешательства проведены в экстренном, а у остальных – в плановом порядке. Во время вмешательства у 3 (2,1%) пациентов отмечался реперфузионный синдром в виде частых желудочковых экстрасистол, коронарораспазма, гипотонии, которые были купированы интраоперационно своевременной интенсивной терапией. Серьезных осложнений, в т.ч. повторных инфарктов миокарда и летальных случаев во время вмешательства и в госпитальном этапе не наблюдалось.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В БЛИЖАЙШИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

У всех 140 (83,3%) больных после успешного ЧКВ отмечено клиническое улучшение: прекратились боли в области сердца, повысилась толерантность к физической нагрузке. Эти пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на 2–3-е сутки после вмешательства.

В ближайшем послеоперационном периоде (30 дней) таких кардиальных осложнений, как острый и подострый тромбоз стента, смерть, рецидив ИМ, послеоперационная стенокардия, явления острой левожелудочковой недостаточности, нарушения ритма сердца и проводимости, влияющих на гемодинамику, не наблюдалось. Выживаемость составила 100% в обеих группах ($p > 0,05$).

Следует отметить, что по результатам контрольных обследований перед выпиской у 140 пациентов после ЭВ субъективно отмечалась полная стабилизация состояния без приступов стенокардии даже при значительных физических нагрузках.

У 110 (78,6%) пациентов отмечена положительная динамика ЭКГ-показателей, у остальных 30 (21,4%) пациентов, несмотря на сохраняющиеся исходные изменения ЭКГ в покое, после 6-минутной ходьбы усугубление ишемии на ЭКГ не наблюдалось, также отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке (табл. 6).

По данным контрольной ЭхоКГ у 13 (9,3%) пациентов отмечено улучшение кинетики, у 108 (77,1%) – полное восстановление сократимости

ЛЖ, у 19 (13,6%) пациентов кинетика стенок ЛЖ не изменилась.

Таблица 6

Динамика ЭКГ изменений до и после стентирования коронарных артерий

Группы	Элевация сегмента ST		Депрессия сегмента ST	
	до	после	до	после
I группа	19,4 %	8,5 %	38,7 %	23,4 %
II группа	–	–	73,6 %	20,4 %
Общее	7,1 %	2,9 %	60,7 %	21,4 %

В I группе у 17 (36,2%) больных в зонах гипокинезии сократимость полностью восстановилась, у 4 (8,5%) пациентов гипокинезия уменьшилась. У 16 (34,0%) больных в зоне акинезии сократимость полностью восстановилась, а у 4 (8,5%) – зоны акинезии перешли в гипокинезию, у 6 (12,8%) пациентов кинетика не изменилась.

Во II группе у 58 (62,4%) больных в зонах гипокинезии сократимость полностью восстановилась, также полное восстановление кинетики ЛЖ отмечено у 17 (18,3%) больных с исходными зонами акинезии. У 5 (5,4%) больных зоны акинезии перешли в гипокинезию. У 13 (14,0%) пациентов кинетика не изменилась.

У всех пациентов после вмешательства отмечена значительная положительная динамика объемно-функциональных показателей ЛЖ. По данным ЭхоКГ отмечено достоверное уменьшение КДО ЛЖ с $154,3 \pm 22,4$ до $138,2 \pm 21,7$ мл. В I группе пациентов КДО ЛЖ снизилось с $164,4 \pm 24,5$ до $147,4 \pm 23,6$ мл, во II группе – с $148,4 \pm 21,1$ до $133,5 \pm 20,7$ мл.

ФВ ЛЖ возросла в среднем с $45,5 \pm 3,1\%$ до $54,2 \pm 4,0\%$, в т.ч. в I группе с $42,3 \pm 2,8\%$ до $48,2 \pm 4,1\%$, во II – с $47,4 \pm 3,2\%$ до $57,2 \pm 3,9\%$.

В обеих группах в ближайшем периоде было отмечено достоверное уменьшение объема ЛЖ, однако в I группе уменьшение объема достоверно было больше.

В обеих группах в ближайшем периоде был отмечен достоверный прирост фракции выброса ЛЖ, однако величина прироста во II группе была достоверно больше (табл. 7).

Таблица 7

Динамика ЭхоКГ показателей в ближайшие сроки

Вид нарушения кинетики стенок ЛЖ и объемно-функциональные параметры	Группы					
	I группа		II группа		Общ (n=140)	
	до (n=62)	после (n=47)	до (n=106)	после (n=93)	до (n=168)	после (n=140)
Гипокинезия	24 (38,7 %)	7 (14,9 %)	65 (61,3 %)	12 (12,9 %)	89 (53,0 %)	19 (13,6 %)
Акинезия	38 (61,3 %)	3 (6,4 %)	41 (38,7 %)	6 (6,5 %)	79 (47,0 %)	9 (6,4 %)
КДО ср. (мл)	$164,4 \pm 24,5$	$147,4 \pm 23,6$	$148,4 \pm 21,1$	$133,5 \pm 20,7$	$154,3 \pm 22,4$	$138,2 \pm 21,7$
ОФИ ср. (%)	$42,3 \pm 2,8$	$48,2 \pm 4,1$	$47,4 \pm 3,2$	$57,2 \pm 3,9$	$45,5 \pm 3,1$	$54,2 \pm 4,0$



31 (34,0%) пациент из I группы и 74 (79,6%) из II группы выписаны из клиники без признаков стенокардии. 11 (23,4%) пациентов из I группы и 19 (20,4%) из II группы выписаны со стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Срок контрольного обследования после процедуры в отдаленном периоде в первой группе со-

ставил от 16 до 21 мес., в среднем $18,5 \pm 3,9$ мес., во второй – от 15 до 22 мес., в сред. $18,6 \pm 2,3$ мес. ($p > 0,05$).

Контрольное амбулаторное обследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ и нагрузочные пробы в отдаленном периоде, прошли 42 (89,4%) пациента из I группы и 87 (93,6%) – из II-ой. Из них стационарное контрольное обследование, включающее селективную КАГ в отдаленном периоде, прошли 6 (12,8%) пациентов из I группы и 14 (15,1%) – из II (табл. 8). Остальные 11 (7,9%) пациентов были опрошены по телефону.

Таблица 8

Клиническое состояние пациентов с РПС в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий

	I группа (n=47)	II группа (n=93)	p
Выживаемость	47 (100 %)	93 (100 %)	= 1,00
Летальность	0 (0 %)	0 (0 %)	= 1,00
Контрольное обследование в амбулаторном условиях	42 (89,4 %)	87 (93,6 %)	= 0,135
Контрольная КАГ	6 (12,8 %)	14 (15,1 %)	= 0,141
Без клиники ИБС (без стенокардии/НС/ИМ)	27 (57,5 %)	62 (66,7 %)	= 0,124
Клиника стабильной стенокардии	11 (23,4 %)	19 (20,4 %)	= 0,158
Нестабильная стенокардия	4 (8,5 %)	6 (6,5 %)	= 0,781
Повторный инфаркт миокарда	0 (0 %)	0 (0 %)	= 1,00
Суммарная частота кард. осложнений (летальный исход, повт. ИМ, НС)	4 (8,5 %)	6 (6,5 %)	> 0,05

В отдаленном периоде контрольная ЭхоКГ была выполнена у 42 (89,4%) пациентов из I и у 87 (93,6%) – из II группы.

По данным контрольной ЭхоКГ у 89 (69,0%) пациентов нарушений сократимости миокарда ЛЖ не было выявлено, у 28 (21,7%) – отмечены гипокинезии, у 12 (9,3%) – зоны акинезии.

В I группе у 10 (23,8%) больных отмечены зоны гипокинезии, у 5 (11,9%) – зоны акинезии. Во II группе 18 (20,7%) больных отмечены зоны гипокинезии, у 7 (8,1%) – зоны акинезии.

При этом отмечено достоверное уменьшение КДО ЛЖ с $154,3 \pm 22,4$ до $140,4 \pm 18,2$ мл, в т.ч. в I

группе – со $164,4 \pm 24,5$ до $145,6 \pm 22,8$ мл, во II – со $148,4 \pm 21,1$ до $132,4 \pm 19,8$ мл. В обеих группах было получено значительное уменьшение объемов ЛЖ, однако, во II группе уменьшение объема достоверно была больше (табл. 9).

ФВ ЛЖ возросла в среднем с $45,5 \pm 3,1\%$ до $53,2 \pm 4,4\%$, в т.ч. в I группе с $42,3 \pm 2,8\%$ до $48,9 \pm 5,2\%$, во II – с $47,4 \pm 3,2\%$ до $58,1 \pm 3,4\%$. В обеих группах в отдаленном периоде был отмечен достоверный прирост фракции выброса левого желудочка, однако во II группе больных величина прироста ФВ ЛЖ достоверно была больше (табл. 9).

Таблица 9

ЭхоКГ характеристика у пациентов РПС до стентирования и в отдаленном периоде после стентирования

Вид нарушения кинетики стенок ЛЖ и объемно-функциональные параметры	Группы					
	I группа		II группа		Общ. (n=140)	
	(n=62)	(n=42)	(n=106)	(n=87)	(n=168)	(n=129)
	До	после	До	после	До	после
Гипокинезия	24 (38,7 %)	10 (23,8 %)	65 (61,3 %)	18 (20,7 %)	89 (53,0 %)	28 (21,7 %)
Акинезия	38 (61,3 %)	5 (11,9 %)	41 (38,7 %)	7 (8,1 %)	79 (47,0 %)	12 (9,3 %)
КДО сред. (мл)	$164,4 \pm 24,5$	$145,6 \pm 22,8$	$148,4 \pm 21,1$	$132,4 \pm 19,8$	$154,3 \pm 22,4$	$140,4 \pm 18,2$
ОФИ сред. (%)	$42,3 \pm 2,8$	$48,9 \pm 5,2$	$47,4 \pm 3,2$	$58,1 \pm 3,4$	$45,5 \pm 3,1$	$53,2 \pm 4,4$

В отдаленные сроки ВЭМ была проведена у 29 (61,7%) пациентов в I группе, и у 58 (62,4%) – во II. Приступы стенокардии и/или ее эквиваленты, а также электрокардиографические признаки преходящей ишемии миокарда отсутствовали у подавляющего большинства пациентов в обеих группах. По частоте отрицательного и сомнитель-

ного результатов нагрузочной пробы пациентов в II-группе было больше, чем I-ой группы (табл. 10).

Большинство пациентов в обеих группах имели среднюю и высокую толерантность к физической нагрузке по данным ВЭМ. Достигнутый уровень нагрузки составил в среднем $72,6 \pm 12,5$ Вт – в I группе и $73,1 \pm 13,5$ Вт – во II ($p > 0,05$).

Результаты ЭКГ с физической нагрузкой в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий

ВЭМ	Отрицательная	Сомнительная	Положительная
I группа (n=29)	14 (48,3 %)	7 (24,1 %)	8 (27,6 %)
II группа (n=58)	33 (56,9 %)	12 (20,7 %)	13 (22,4 %)
Общее (n=87)	47 (54,0 %)	19 (21,8 %)	21 (24,1 %)

В отдаленном периоде повторные лечебные вмешательства выполнялись в 2 (4,8 %) случаях в I-ой группе и в 3 (3,5 %) случаях – во II-ой.

Из них повторные РЭВ были проведены у 1 (2,3 %) пациента в I-ой группе и у 3 (3,5 %) – во II-ой. Хирургическая реваскуляризация миокарда была рекомендована 1 (2,3 %) пациенту из I группы.

Таким образом, в отдаленном периоде по частоте повторной реваскуляризации миокарда в большинстве случаев неудовлетворительный результат ранее выполненных вмешательств был устранен эндоваскулярно.

По результатам контрольных обследований у 135 (96,4 %) пациентов в отдаленном периоде после РЭВ субъективно отмечалась полная стабилизация состояния без приступов стенокардии даже при значительных физических нагрузках.

Полученные нами результаты исследования показывают, что адекватное восстановление коронарного кровотока у больных РПС приводит к стабилизации и улучшению клинического состояния, а также к статистически достоверному улучшению объемно-функциональных характеристик левого желудочка как у пациентов, перенесших

ИМ с зубцом Q, так и у пациентов, перенесших ИМ без зубца Q. Анализ наших результатов показал значительные преимущества ранней инвазивной тактики эндоваскулярного восстановления коронарного кровотока, что позволяет рекомендовать необходимость ее проведения у больных РПС.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя постинфарктная стенокардия является прямым показанием к выполнению селективной коронарографии.

2. Успешная ангиопластика и стентирование коронарных артерий у больных РПС (95,9 %) приводит к стабилизации клинического состояния, улучшению прогноза и качества жизни в ближайшие и отдаленные сроки.

3. Реканализация окклюзионной инфаркт-зависимой коронарной артерии положительно влияет на течение постинфарктного ремоделирования миокарда в ближайшем и отдаленном периодах. Реваскуляризация в ранние сроки у больных с РПС способствует сохранению миокарда перинфарктной зоны и сдерживает развитие прогрессирующего постинфарктного ремоделирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирназаров М.М. Методическое пособие по ранней постинфарктной стенокардии. Ташкент, 2008г.
2. Васильев К. Н. «Факторы риска аортокоронарного шунтирования у больных ранней постинфарктной стенокардией» Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2014г.
3. Рожков В. О. «Хирургическое лечение ранней постинфарктной стенокардии», 2008г.
4. Тейлор Дж. Дж. «Основы кардиологии», 2004г., с.207.
5. Вершинина Е. О. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях в зависимости от нарушений углеводного обмена. Сибирский медицинский журнал, Томск, № 4 / том 28 / 2013;
6. Морозова А.М. Прединдикторы благоприятного ремоделирования миокарда у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург, 2013.
7. Пирназаров М.М., Никишин А.Г., Мансуров А.М. Реперфузионная терапия острого коронарного синдрома//Методическое пособие для врачей. Ташкент, 2007, с. 52.
8. Рябов В.В., Оюнаров Э.О., Марков В.А. Рефрактерная постинфарктная ишемия миокарда: возможности терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011.
9. Писаренко О.И. Ишемическое preconditionирование: от теории к практике//Кардиология. 2005. №9. С. 62–72.
10. Руксин В.В. Неотложная кардиология. Руководство для врачей. – 6-е изд., перераб. и доп. Изд. «ГЭОТАР-Медиа», 2007. с.303.
11. Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибридирующий и оглушенный» миокард//Кардиология. 2005, №9, С.43–46.
12. Ю.Н. Соколов, Л.Н. Костенко, М.Ю. Соколов, И.В. Тарапон В.И. Чубко «Ранние и отдаленные результаты реканализации венечной артерии в острый период инфаркта миокарда» 2002.



13. В.И. Ганюков. Чрескожные эндоваскулярные вмешательства при остром коронарном синдроме.
14. Рекомендации Американской Коллегии Кардиологов, 2005 г.
15. ACC/AHA Practice guidelines 2008.
16. Sanjiv Kaul, Hiroshi Ito. Microvasculature in Acute Myocardial Ischemia: Part II Evolving Concepts in Pathophysiology. Diagnosis and Treatment. Circulation. 2003;109:310–315.
17. Cannon C.P. Revascularization for everyone? // Eur. Heart J.–2004.– №. 25.– P. 1471–1472.

ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ СУММАРНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ В ОЦЕНКЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ/ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (по данным исследования РОКСИМ-Уз)

МАМУТОВ Р.Ш., НАГАЕВА Г.А., АБИДОВА Д.Э., МУН О.Р.

Республиканский специализированный центр кардиологии г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Хавф омиллари миқдорини ва уларнинг ўткир коронар синдром (ЎКС) ёки ўткир миокард инфаркти ташхисли беморлар ўлим даражасига таъсирини Тошкент шаҳрининг пилот туманида баҳолаш («РОКСИМ-Уз» регистри маълумотлари бўйича).

МАМУТОВ Р.Ш., НАГАЕВА Г.А., АБИДОВА Д.Э., МУН О.Р.

Республика ихтисослашган кардиология маркази, Ташкент, Узбекистон

Охирги 30 йил ичида ишлаб чиқилган ва умуммаълум хавф омиллари (ХО) ни коррекция қилишга йўналтирилган профилактик тадбирлар жуда самарали бўлиб чиқди, бироқ ЮИК аввалгича энг оғир касалликлардан бири бўлиб ҳисобланади. Мутахассисларнинг янги ва яна ҳам таҳдидли хавф омилларини аниқлашга қизиқиши айнан шу билан тушунтирилади.

Мақсади: ХО миқдорини ва уларнинг ўткир коронар синдром (ЎКС) ёки ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) ташхисли беморлар ўлим даражасига таъсирини Тошкент шаҳрининг пилот туманида баҳолаш («РОКСИМ-Уз» регистри маълумотлари бўйича).

Материал ва тадқиқот услублари: Тадқиқотга ЎКС/ЎМИ ли 454 та бемор киритилган бўлиб, улар Тошкент шаҳри тажрибали туманининг мувофиқ ДПМ ларида госпитализация қилинган. Хавф омиллари: эркак жинси, АГ, ортиқча тана вазни, тамаки чекиш, 2-тип ҚД, гиперхолестеринемия ва юрак қисқариши тезланиши (ЮҚТ) нинг органлиги баҳоланди.

Натижалар: Хавф омиллари 2–3 таси бирга келиши респондентларнинг 50% дан ортигида қайд этилди (мувофиқ равишда 27,9% ва 25,1%), бунда энг аҳамиятга эга омиллардан—АГ (75,8%), эркак жинси (51,5%), гиперхолестеринемия (39%) ва ЮҚТ нинг органлиги (28,2%) ҳисобланади. Учта ва ундан ортиқ хавф омилларининг, яъни АГ, гиперхолестеринемия ва эркак жинси ёки ЮҚТ органлиги бирга келиши ўлим кўрсаткичларининг энг катта қийматлари билан тавсифланади, бу эса ишончли корреляцион боғлиқлик билан бирга кузатилади.

SUMMARY

Mamutov R.Sh., Nagaeva G.A., Abidova D.E., Mun O.R.

Republican specialized center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Preventive measures, developed in the last 30 years and directed at correcting the well-known risk factors (RF), proved to be quite successful, but coronary heart disease remains one of the most severe diseases. This explains the interest of experts to the identification of new and more terrible RF.

Objective: To evaluate the number of RF and their influence on mortality among patients with a diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) and acute myocardial infarction (AMI) in the pilot district the city of Tashkent (according to the «RACSMI-Uz» register).

Material and Methods: The study included 454 patients with ACS / AMI hospitalized in the appropriate health facilities pilot district of Tashkent. Assessed RF: male gender, hypertension, excess weight, smoking, type 2 diabetes, hypercholesterolemia, and increased heart rate (HR).

Results: The combination of 2–3 RF has taken place in general, more than 50% of the respondents (27.9% and 25.1%, respectively), with the most significant factors are—AH (75.8%), male gender (51.5%), hypercholesterolemia (39%) and increased HR (28.2%). The combination of three or more RF such as hypertension, hypercholesterolemia, and male or increased HR is characterized by the highest mortality rates, which is accompanied by significant correlation dependence.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ СУММАРНАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ В ОЦЕНКЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ/ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (по данным исследования РОКСИМ-Уз)**Мамутов Р.Ш., Нагаева Г.А., Абидова Д.Э., Мун О.Р.***Республиканский специализированный центр кардиологии» г. Ташкент. Узбекистан*

Профилактические меры, разработанные в последние 30 лет и направленные на коррекцию общеизвестных факторов риска (ФР), оказались весьма успешными, но ИБС по-прежнему остается одним из самых тяжелых заболеваний. Именно этим и объясняется интерес специалистов к выявлению новых и более грозных ФР.

Цель исследования. Оценить количество ФР и их влияние на смертность среди больных с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) или острый инфаркт миокарда (ОИМ) в пилотном районе г. Ташкента (по данным регистра «РОКСИМ-Уз»).

Материал и методы. В исследование были включены 454 больных с ОКС/ОИМ, госпитализированных в соответствующие ЛПУ экспериментального района г. Ташкента. Оценивались ФР: мужской пол, АГ, избыток веса, курение, СД 2 типа, гиперхолестеринемия и повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС).

Результаты. Сочетание 2–3 факторов риска имело место, в общем, более чем у 50% респондентов (27,9% и 25,1%, соответственно), при этом наиболее существенными факторами являются—АГ (75,8%), мужской пол (51,5%), гиперхолестеринемия (39%) и повышенная ЧСС (28,2%). Сочетание трех и более факторов риска, таких как АГ, гиперхолестеринемия и мужской пол или повышенная ЧСС характеризуется наибольшими показателями смертности, что сопровождается достоверной корреляционной зависимостью.

Актуальность. В мире ежегодно от болезней сердечно-сосудистой системы умирает 16 млн. человек, а к 2020 году ожидается увеличение смертности до 25 млн. в год [1, 2]. 56% в структуре общей смертности занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), из которых 80% составляют болезни атеросклеротического генеза [3]. Доказано, что возникновению и развитию атеросклероза способствуют прежде всего артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, недостаточная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, то есть основные факторы риска (ФР). Однако суммарное влияние всех ФР было оценено в двух крупных исследованиях—Фрамингемском (с 1949 по 1984 г.), в которое были включены 5209 мужчин и женщин и Европейском исследовании SCORE (с конца 70-х г. и продолжалось 27 лет) с участием 205 тысяч больных, на основании которых были разработаны соответствующие шкалы риска. Но данные шкалы не нашли широкого применения на территории нашей страны, в связи с чем на основании регистра «РОКСИМ-Уз» мы попытались оценить суммарную составляющую ФР при таких формах ИБС, как острый коронарный синдром (ОКС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Цель исследования. Оценить количество факторов риска (ФР) и их влияние на смертность среди больных с диагнозом острый коронарный синдром или острый инфаркт миокарда в пилотном районе г. Ташкента (по данным регистра «РОКСИМ-Уз»).

Материал и методы исследований. Материалом исследования явилась созданная в соответствии с разработанным протоколом регистра ОКС/

ОИМ база анкетных данных пациентов одного из районов г. Ташкента, госпитализированных в соответствующие ЛПУ: ГКБ №4, ГКБ №7 и АО «РСЦК» с диагнозом ОКС/ОИМ (по данным службы «03» и/или семейных поликлиник), или умерших от этой патологии (по данным бюро СМЭ и ЗАГСа) за один календарный год. Для формирования поисково-справочного аппарата была использована система алфавитной картотеки, содержащая номер карты обследуемого, паспортные и объективные данные.

Анализ данных всех пациентов с ОКС/ОИМ при проведении регистра предполагал соблюдение следующих условий:

- Пациенты должны соответствовать критериям включения.
- Участие пациента не должно влиять на подходы к его терапии.
- Включение пациента в регистр должно сопровождаться его регистрацией в базе данных регистра с заполнением «Карты регистра» на каждого пациента.

Критерии включения:

В регистр включались пациенты в возрасте от 18 до 70 лет, обратившиеся в службу скорой медицинской помощи (СМП), госпитализированные в соответствующие стационары по поводу ОКС/ОИМ.

ОКС и ОИМ диагностировались на основании общепринятых критериев:

- типичный болевой синдром;
- появление нового зубца Q на ЭКГ;
- динамика ST-сегмента и зубца Т на ЭКГ;
- динамика маркеров повреждения миокарда (по мере проведения анализов).

В исследовании нами оценивались следующие ФР: мужской пол, АГ, избыток веса, курение, сахарный диабет (СД) 2 типа, гиперхолестеринемия и повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС). Возраст, как ФР, в данном фрагменте исследования нами не учитывался, поскольку все респонденты имели возраст > 40 лет. Статистическая обработка массива данных осуществлялась с использованием программы Statistic-6 и применением методов вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений и стандартной ошибки, а также использованием метода корреляционной регрессии.

Полученные результаты. Анализ суммарной составляющей изучаемых ФР среди выживших 454 больных показал, что 25 (5,5%) не имели ФР; 77 (16,9%) – характеризовались наличием 1 ФР; 127 (27,9%) – имели 2 ФР; 114 (25,1%) – 3 ФР; 69 (15,2%) – 4 ФР; 32 (7,1%) – 5 ФР; 9 (2,1%) – 6 ФР и 1 (0,2%) – 7 ФР. Как видно на рис.1, наиболее существенными ФР по частоте встречаемости оказались АГ (75,7%); мужской пол (51,5%); гиперхолестеринемия (39%) и повышенная ЧСС (28,2%). Если учесть, что мужской пол является немодифицируемым ФР, то следует, что повышенная ЧСС

является третьим существенно значимым ФР развития ОКС/ОИМ. Другие ФР, как курение, нарушения углеводного обмена, ожирение встречались менее чем в 20 % случаев (см. рис. 1).

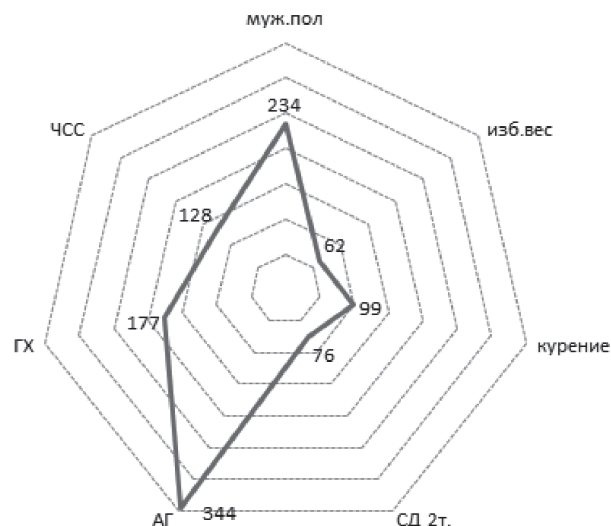


Рис. 1. Частота встречаемости ФР в анализируемой выборке больных ОКС/ОИМ (абсолютное количество пациентов представлено в цифровых значениях).

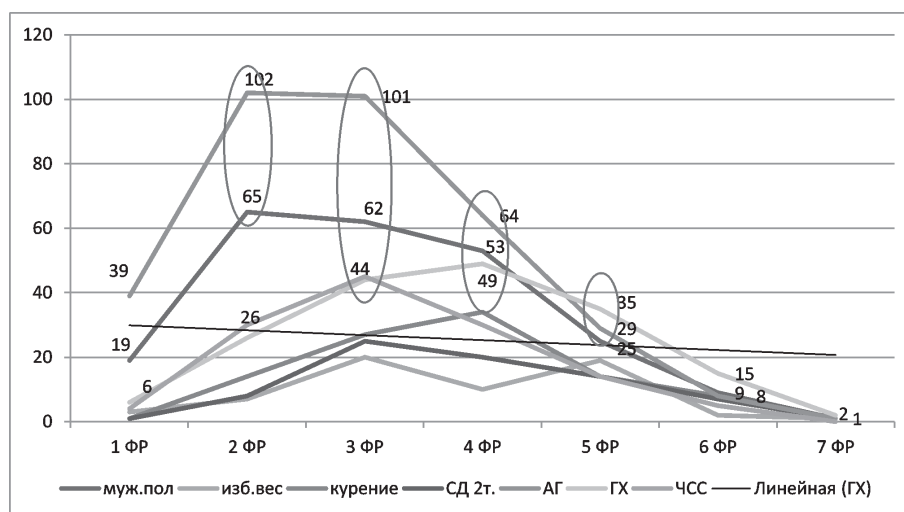


Рис. 2. Встречаемость комбинаций различных ФР у больных ОКС/ОИМ (цифрами указаны количество больных, имеющих тот или иной ФР).

Более детальный анализ комбинаций ФР в указанных выше группах установил следующее (рис.2):

- Группу лиц, не имеющих ФР, составили 25 женщин, средний возраст которых был $62,2 \pm 6,0$ лет.
- Среди больных с 1 ФР преобладающими оказались такие факторы, как АГ (39–50,6% больных), либо мужской пол (20–26% человек).
- В группе с 2 ФР ведущими факторами риска были АГ (102–80,3% больных), мужской пол

(65–51,2% больных) и ЧСС (30–23,6% больных).

- При сочетании 3-х ФР наиболее часто регистрировались АГ (101–88,6% больных); мужской пол (62–54,4% больных); ЧСС (45–39,5% больных) и гиперхолестеринемия (44–38,6% больных).
- При сочетании 4-х ФР преобладали АГ (64–92,7% пациентов); мужской пол (53–76,8% человек); гиперхолестеринемия (49–71% больных); а также курение и ЧСС (34–49,3%) и (30–43,5%) пациентов соответственно.

- Среди респондентов с 5 ФР выраженных различий по степени превалирования того или иного ФР не наблюдалось. Общая картина была следующей: гиперхолестеринемия—32 (100%); АГ—29 (90,6%); мужской пол—25 (78,1%) и избыточный вес—19 (59,4%). Такие ФР, как курение, нарушение углеводного обмена и повышенная ЧСС встречались одинаково часто—по 14 (43,8%) больных, соответственно.
- Число больных с сочетанием 6 и более ФР составило 10 человек (2,2% от общей популяции). Преобладающими среди них ФР оказались мужской пол и гиперхолестеринемия (по 100% случаев); АГ и курение (по 88,9% больных соответственно) и нарушение углеводного обмена (77,8% случаев).

В течении 6 месяцев наблюдения из 454 респондентов 17 (3,7%) человек скончались (средний возраст умерших составил $62,7 \pm 7,8$ лет). Нами был проведен отдельный анализ среди умерших лиц с целью выявления наиболее грозных «смертельных» ФР. С этих позиций было установлено, что наибольшее число умерших регистрировалось в группе с 3 ФР (6 (35,3%) человек); в группах с одним и четырьмя ФР умерли по 4 ($2 \times 23,5\% = 47\%$) человека; среди лиц с 5 ФР умерло 2 (11,8%) респондента и 1 (5,9%) пациент скончался имея 2 ФР (рис.3).

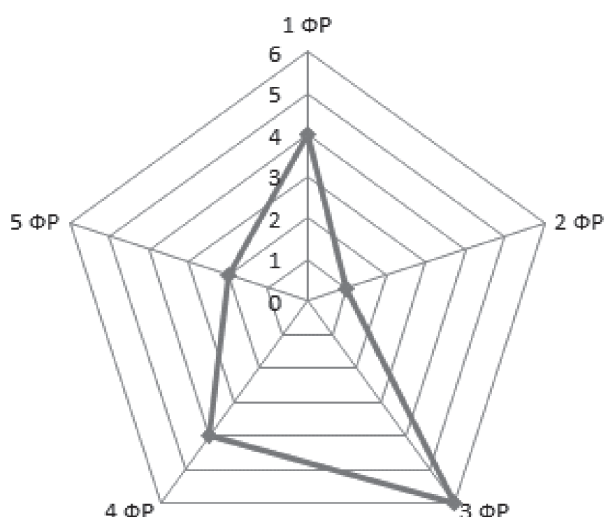


Рис. 3. Количество умерших пациентов в зависимости от суммарных составляющих ФР

Количественные значения анализируемых ФР среди умерших лиц были представлены следующим образом (в порядке убывания): АГ—15 (88,2%); гиперхолестеринемия—11 (64,7%); мужской пол—9 (52,9%); повышенная ЧСС и курение—по 6 (35,3%) случаев и нарушения углеводного обмена—3 (17,6%) случая.

При проведении корреляционного анализа между количеством ФР и числом умерших ре-

спондентов были получены показатели— $r=0,050$; $r=0,051$, т.е. увеличение суммарной составляющей ФР характеризуется ростом неблагоприятного прогноза, в частности с увеличением смертности.

Обсуждение. При сравнительном анализе частоты встречаемости отдельных ФР в различных исследованиях оказалось, что распространенность АГ по нашим данным была значительно выше, чем в европейском исследовании EUROASPIRE или российском регистре РЕКОРД [4,5].

Число пациентов с СД в регистре РЕКОРД составило 18,3%, а в регистре ACSIII число больных с СД в зависимости от периода включения колебалось от 20 до 25% [6,7]. В нашем исследовании количество лиц с СД 2 типа составило 16,7% от общей выборки обследованных.

По гендерной принадлежности соотношение мужчин и женщин в «РОКСИМ-Уз» составило 1,06:1. Эти данные значимо отличаются от европейского регистра ACSIII (в котором данное соотношение составило 2,4:1), но сопоставимы с показателями регистра РЕКОРД—3 [6,7].

ЧСС является одним из самых простых параметров, анализируемых кардиологом и составляет обычно от 60 до 80 уд/мин., но может превышать 100 уд/мин. у детренированных лиц, ведущих малоподвижный образ жизни или составлять до 30 уд/мин у профессиональных спортсменов. В опубликованных в последние десятилетия научных работах внимание исследователей неоднократно фокусировалось на роли ЧСС в прогрессировании ССЗ. Так в 18-летнем японском исследовании мужской популяции среднего возраста ($n=573$) было отмечено, что в группе лиц с ЧСС > 90 уд/мин относительный риск был более чем в 2,5 раза выше, чем у лиц с ЧСС=60–69 уд/мин. [8]. Результаты Фремингемского наблюдения позволили высказать предположение о том, что ЧСС может считаться независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти у лиц с нелеченой АГ ($n=4530$, возраст от 35 до 74 лет), поскольку с увеличением ЧСС на 40 уд/мин. с поправкой на возраст и систолическое АД относительный риск общей смертности повышался в 2,18 и 2,14 раза для мужчин и женщин соответственно [9]. Reunanen A. и соавт., наблюдавшие более 10 тыс. человек в течение 23 лет, сделали вывод о том, что высокая ЧСС является достоверным неспецифическим предиктором смертности. По их мнению, повышенный риск сердечной смерти должен объясняться взаимосвязью ЧСС с повышенным АД [10]. В нашем исследовании повышенная ЧСС имела место у 28,2% респондентов и в числе превалирующих ФР отмечалась в группах при сочетании двух и более ФР. В отношении влияния повышенной ЧСС на смертность, по нашим данным, в тройке «смертельных» ФР оказались АГ, гиперхолестеринемия и мужской пол, однако, если рассматривать ФР с позиции их



модификации, то в «смертельной» триаде оказывается повышенная ЧСС.

В шкале SCORE [11] оцениваемыми ФР были пол, возраст, гиперхолестеринемия, АГ и курение. Результаты регистра «РОКСИМ-Уз» показали, что в популяции исследуемого региона г. Ташкента особого внимания заслуживают такие ФР, как АГ, мужской пол, гиперхолестеринемия и повышенная ЧСС.

ВЫВОДЫ

1. Свыше $\frac{1}{2}$ части пациентов с ОКС/ОИМ характеризуются наличием сочетания 2–3 факторов риска (27,9% и 25,1%, соответственно), при этом наиболее существенными факторами являются АГ (75,8%), мужской пол (51,5%), гиперхолестеринемия (39%) и повышенная ЧСС (28,2%).

2. В прогностическом плане сочетание трех, особенно, АГ, гиперхолестеринемия и мужской пол или повышенная ЧСС и более факторов риска характеризуется наибольшими показателями смертности, что сопровождается достоверной корреляционной зависимостью.

Профилактические меры, разработанные в последние 30 лет и направленные на коррекцию общеизвестных ФР, оказались весьма успешными, но ИБС по-прежнему остается одним из самых тяжелых заболеваний. Именно этим и объясняется интерес специалистов к выявлению новых и более грозных ФР. Результаты дальнейших исследований позволят отобрать именно те ФР, коррекция которых будет применима в повседневной и повсеместной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Heart Association. Statistical Fact Sheet-Population. International Disease Statistics.—Dallas; Tex: American Heart Association.—2003.
2. Сосина О.Ю., Козырев О.А. Новые факторы риска ишемической болезни сердца// Вестник Смоленской медицинской академии.—2010.—№1.—с.49–51.
3. Демографический ежегодник населения России.—Госкомстат.—2003.
4. Dallongeville J, De Bacquer D, Heidrich J et al.; EUROASPIRE Study Group Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event// Heart.—2010.—N 96 (21).—p. 1744–1749.
5. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур// Кардиология. 2010. №7. с. 8–14.
6. Schiele M, Hochadel M, Tubaro et al. EHS ACS III: Euro Heart Survey Acute Coronary Syndromes III.F. On materials the congress of the European Society of Cardiology, 2010, Stockholm <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congress-reports/Pages/710-4-EHS-ACS-III.aspx>.
7. Васильева Л.В., Шевченко И.И., Эрлих А.Д. и др. Динамика лечения и госпитальных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в неинвазивных стационарах (данные регистров серии «РЕКОРД»// Трудный пациент.—2016. №1, т. 14, с. 5–10.
8. Fujiura Y. Heart rate and mortality in a Japanese general population. An 18-year followup study. J Clin Epidemiol 2001; 54: 495–500.
9. Gillmann M.W., Kannel W.B., Belanger A. et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study// Am.Heart.J. 1993. v. 125. p. 1148–54.
10. Reunanen A., Karjalainen J., Ristola P. et al. Heart rate and mortality// J. Intern. Med. 2000. v. 247. p. 231–239.
11. Ларина В.Н. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике по материалам Euro Prevent Mee Gng 2016r./ recomendacii_euro_prevent_2016_.pdf



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ, СТРАДАЮЩИХ ДКМП И АССОЦИАЦИЯ С МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СЕРДЦА

КУРБАНОВ Н.А., АБДУЛЛАЕВ Т.А., СИРОЖИДДИНОВА Н.З., ЦОЙ И.А.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА МАНСУБ ДКМП БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА АЎФ ИНГИБИТОРИ ГЕНИ I/D ПОЛИМОРФИЗМИ ТАРҚАЛИШИ ХАМДА ЮРАКНИНГ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТИНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази. Тошкент

КУРБАНОВ Н.А., АБДУЛЛАЕВ Т.А., СИРОЖИДДИНОВА Н.З., ЦОЙ И.А.

Долзарблиги. ДКМП касаллиги ривожланиши ва кечиши, эрта босқичларида ташхеслаш хамда дифференциал фармакотерапиясини ишлаб чиқишда генлар полиморфизмини ўрганиш тиббий генетика ва хусусан кардиология соҳасида янги порлоқ йўналишлардан бири ҳисобланади. Мақсад. Ўзбек миллатига мансуб, ДКМП билан оғриган беморларда чап қоринчанинг структур-функционал ҳолати билан АЎФ гени инсерцион-делецион полиморфизмининг тарқалганлигини ўрганиш.

Материал ва услублар. Ўзбек миллатига мансуб 102 нафар ДКМП билан оғриган, юрак етишмовчилигининг II–IV ФС мавжуд беморлар тадқиқотга жалб қилинди. Беморлар клиник ҳолатни ўрганиш билан бирга 6-минутлик юриш тести, ШОКС шкаласи бўйича клиник ҳолатни баҳолаш, ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ, рентгенкардиометрия қилинди. Олинган маълумотлар аниқланган генотипларга боғлиқ ҳолда таҳлил қилинди.

Натижалар. Илк бор ўзбек миллатига мансуб, ДКМП билан оғриган беморларда АЎФ гени инсерцион-делецион полиморфизми ўрганилди. Клиник ва инструментал таҳлилларнинг фарқи генотипга боғлиқ ҳолда кўрсатилди, генлар наслланишининг салбий типлари аниқланди.

Калит сўзлар: Ангиотензин ўзгартирувчи фермент (АЎФ) генининг полиморфизми, ДКМП, ўзбек миллати.

SUMMARY

PREVALENCE OF I/D ACE GENE POLYMORPHISM IN UZBEK PEOPLE SUFFERING FROM DILATED CARDIOMYOPATHY AND THE ASSOCIATION WITH THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE HEART

KURBANOV N.A., ABDULLAEV T.A., SIROZHIDDINOVA N.Z., CHOI I.A.,

Republican Specialized Center of Cardiology. Tashkent.

Background. The study of genes polymorphism and their contribution to development and clinical course of dilated cardiomyopathy (DCM), and the possibility of early diagnostics and differentiated pharmacotherapy in early and advanced stages of the disease, is a promising new area of medical genetics and cardiology research. The aim. To study the genes polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) at DCM patients in the Uzbek population, to reveal the feature of heart remodeling depending on a genotype.

Materials and methods. It has been surveyed 102 DCM patients of the Uzbek nationality, with II–IV classes by NYHA. Besides an estimation of the clinical status (test of six-minute walking, clinical status estimation score (in Mareev modification) it has been spent 12-lead ECG, EchoCG, Holter ECG, X-raycardiometry. These data were analyzed depending on the revealed genotype.

Results. For the first time we have studied the genes polymorphism at Uzbek DCM patients. It has been showed feature of clinical and instrumental data depending on genotype, and also revealed unfavorable types of gene inheritance. Keywords: ACE gene polymorphism, dilated cardiomyopathy, the Uzbek nationality.

РЕЗЮМЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ I/D ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ, СТРАДАЮЩИХ ДКМП И АССОЦИАЦИЯ С МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ СЕРДЦА

КУРБАНОВ Н.А., АБДУЛЛАЕВ Т.А., СИРОЖИДДИНОВА Н.З., ЦОЙ И.А.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Актуальность. Изучение полиморфизма генов и его вклада в развитие и течение ДКМП, а также возможность ранней диагностики и дифференцированной фармакотерапии на ранних и развернутых ста-



дях этого заболевания является новым перспективным направлением медицинской генетики в целом, и кардиологии в частности.

Цель исследования. Изучить распространенности ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ со структурно-функциональным состоянием **левого желудочка** у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией.

Материал и методы. Были обследованы 102 больных ДКМП узбекской национальности, с ХСН II–IV ФК по NYHA. Помимо оценки общеклинического статуса с использованием теста шестиминутной ходьбы, ШОКС (в модификации Мареева), были проведены 12 стандартная ЭКГ, ЭхоКГ, ХМЭКГ, рентгенкардиометрия. Данные анализировались в зависимости от выявленного генотипа.

Результаты. Впервые был изучен I/D полиморфизма гена АПФ у больных ДКМП узбекской национальности. Показаны отличия клинических и инструментальных данных в зависимости от генотипа, выявлены неблагоприятные типы наследования генов.

Ключевые слова: полиморфизм генов АПФ, дилатационная кардиомиопатия, узбекская национальность.

Одной из важных задач медицинской генетики является изучение распространенности полиморфизма генов, которые вносят свой вклад в патогенез, развитие и прогрессирование ХСН. От полиморфизма генов зависит прогноз заболевания, а также возможность индивидуального подбора терапии у каждого конкретного больного. Более того, этот перспективный подход связан с возможной стратификацией генетического риска, определением тактики ведения и прогноза развития осложнений у пациентов, еще до развития клинических проявлений.

В литературе последних лет опубликованы сообщения о взаимосвязи структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) с генотипом ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1, 2]. Эти работы касаются, в основном, больных ХСН, ишемической этиологии. Представляет интерес тот факт, что по частоте генотипов АПФ имеются выраженные различия в популяции европеоидных и азиатских народов [3, 4]. Более того результаты исследований, проведенные в последние годы в этой области, противоречивы. Примерно одинаковое количество работ подтверждают или опровергают взаимосвязь I/D полиморфизма гена АПФ с дилатацией ЛЖ у больных ДКМП. При этом особенности распределения гена АПФ у больных ДКМП узбекской национальности ранее не изучались. Поэтому, на наш взгляд, весьма актуальным явилось изучение распространенности I/D полиморфных маркеров гена ангиотензинпревращающего (АПФ) фермента с оценкой структурно-функционального состояния ЛЖ у лиц узбекской национальности страдающих ДКМП.

Цель исследования. Изучить распространенность ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ со структурно-функциональным состоянием **левого желудочка** у лиц узбекской национальности, страдающих дилатационной кардиомиопатией.

Материал и методы. В исследование включены 102 больных с ДКМП (39 женщин, 63 мужчины) II–IV функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН). Средний возраст пациентов составил $40 \pm 1,1$ лет (от 17 до 58 лет), давность

заболевания – $12,8 \pm 1,8$ месяцев. Помимо клинического осмотра всем больным проводилась электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях с использованием аппаратно-программного комплекса CardioLab + (г. Харьков, Украина), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), рентгенкардиометрия с определением кардиоторакального индекса (КТИ). Нами была использована оценка клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000г.) [5], тест с 6-минутной ходьбой [6]. Структурно-функциональное состояние миокарда определяли методом трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в В-и М-режимах на УЗИ-сканнере «SiemensVersaPro». Состояние диастолической функции была определена по максимальной скорости потока в период раннего наполнения (V_e), максимальной скорости потока в период позднего наполнения (V_a) и по соотношению максимальных скоростей потока в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (V_e/V_a).

Забор крови, с целью определения полиморфизма гена АПФ, осуществлялся только после получения информированного согласия на участие в исследовании. Экстракцию ДНК проводили с использованием набора реагентов «DiatomDNAprep 200» лаборатории «Изоген» (Россия). Полиморфизм гена АПФ (I/D 287 в.р. intron 16), был исследован методом ПЦР на амплификаторе «Applied Biosystems» (USA) с использованием соответствующих праймеров. В качестве контрольной группы в исследование были включены 65 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 50 лет. Диагноз ДКМП устанавливался в соответствии с критериями Рабочей группы ВОЗ по кардиомиопатиям 1995 г. [7].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Biostatistics for windows, версия 4,03». Межгрупповые различия оценивали с применением непарного теста Стьюдента. Статистически достоверными считали значения при $p < 0,05$.

Результаты. Были обследованы 102 больных с ДКМП со II–IV ФК ХСН (по NYHA). Средний возраст пациентов составил $40 \pm 1,1$ лет, давность заболевания – $12,8 \pm 1,8$ месяцев. Контрольную группу

составили 65 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 50 лет. По результатам исследования у 11 (10,8%) больных был диагностирован II ФК СН, у 64 (62,7%) – III ФК СН, у остальных 27 (26,5%) пациентов – IV ФК СН. В целом по группе средней ФК ХСН составил $3,1 \pm 0,05$.

Анализ частоты распределения генотипов I/D полиморфизма гена ACE у больных с ДКМП узбекской национальности выявил, что DD-генотип встречался у 24 (23,5%) пациентов, ID-генотип – у 45 (44,1%), II-генотип – у 33 (32,3%), ($\chi^2 = 10,09$, $df = 2$, $P = 0,006$) (рис. 1). Частота распределения аллелей у больных с ДКМП было следующей: I-аллель выявлен в 111 (54,4%) случаях, D-аллель – в 93 (45,6%) случаях.

В группе контроля генотипы и аллели I/D полиморфизма гена ACE были распределены следующим образом: DD-генотип встречался у 12 (20%), ID-генотип – у 14 (23,3%), II-генотип – у 34 (56,7%) здоровых лиц, при этом D-аллель был выявлен в 38 (31,6%) случаях и I-аллель – в 82 (68,3%) случаях ($\chi^2 = 6,08$, $df = 1$, $P = 0,01$).

Полученные результаты демонстрируют достоверное преобладание частоты встречаемости D-аллеля и I/D-генотипа I/D полиморфизма гена ACE у больных с ДКМП узбекской национальности по сравнению со здоровыми лицами. Носительство D-аллеля и I/D-генотипа I/D полиморфизма гена ACE ассоциировалось с достоверным увеличением относительного риска развития ДКМП у лиц узбекской национальности [OR1,81; (95% ДИ: 1,13–2,90, $\chi^2 = 6,08$, $p = 0,01$) и OR2,59; (95% ДИ: 1,27–5,30, $\chi^2 = 10,09$, $p = 0,006$), соответственно].

Таким образом, впервые был изучен I/D полиморфизма гена ACE у больных ДКМП узбекской национальности. Показано достоверное преобладание частоты встречаемости D-аллеля и I/D-генотипа I/D полиморфизма гена ACE у больных с ДКМП узбекской национальности по сравнению со здоровыми лицами, и носительство D-аллеля и I/D-генотипа I/D полиморфизма гена ACE ассоциировалось с достоверным увеличением относительного риска развития ДКМП.

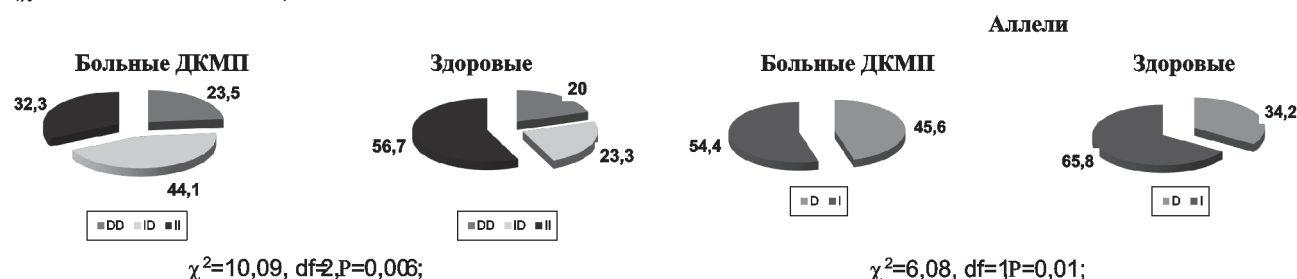


Рис. 1. Распределение генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена АПФу лиц узбекской национальности

Изучены особенности течения ДКМП и структурно-функциональное состояние сердца с учетом I/D полиморфизма гена АПФ. В табл. 1 представлены клинико-функциональный статус обследо-

ванных больных с учетом I/D полиморфизма гена АПФ. Из приведенной табл. видно, что сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания.

Таблица 1

Параметры клинико-функционального статуса у пациентов ДКМП с учетом I/D полиморфизма гена АПФ

Параметры	DD-генотип n=24	p (I–II)	ID-генотип n=45	p (II–III)	II-генотип n=33	p (I–III)
Возраст на момент установления диагноза, (лет)	40,5±2,2 (16–57)	нд	39,9±1,7 (17–56)	нд	39,7±2,3 (20–57)	нд
Муж./жен., (%)	58/42	нд	56/44	нд	79/21	нд
Длительность болезни, месяцы	12,8±2,5	нд	12,9±2,5	нд	12,7±3,9	нд
АГ в анамнезе, n, %	3 (12,5 %)	нд	4 (8,8 %)	нд	4 (12,1 %)	нд
ФК ХСН	3,3±0,07	0,05	3,05±0,08	нд	2,9±0,1	0,01
ДПД, метры	198±16,1	нд	233 ± 12,4	нд	255±16,3	0,02
ШОКС, баллы	10,5±0,6	нд	10±0,4	нд	9,8±0,4	нд
САД, мм рт.ст.	110±4,8	нд	109±2,6	нд	106±2,4	нд
ДАД, мм рт.ст.	74±3,1	нд	72±1,6	нд	69±1,5	нд
ЧСС, уд в мин.	93±3,1	нд	90±2,6	нд	91±2,5	нд

Примечание: P – достоверность различий между группами.

Отличия имелись по ТФН (ДПД при проведении ТШХ составила 198,3±16,1 м, 233,4±12,4 м и 254,6±16,3 м соответственно) и по тяжести течения ХСН (пациенты с DD-генотипом имели более

высокий ФК СН по сравнению с носителями ID- и II-генотипов).

При оценке структурно-функциональных показателей сердца обращает на себя внимание то,

что больные 1-й группы (носители DD-генотипа) характеризовались существенными различиями по сравнению со 2 и 3 группами. Достоверно большие размеры сердца были также отмечены у больных с D-аллелем, находящемся как в гомозиготном, так и гетерозиготном положении, в срав-

нении с носителями I-аллеля (см. табл. 2). Сравнительный анализ результатов рентгенкардиометрии показал, что у носителей DD-генотипа КТИ был на 9,6 и 15,5 % выше, чем у лиц с ID-и II-генотипами, что подтверждается и по ЭхоКГ-данным (рис.2).

Таблица 2

Параметры эхокардиографии у пациентов ДКМП с учетом I/D полиморфизма гена АПФ

Параметры	DD-генотип n=24 (I гр)	p (I–II)	ID-генотип n=45 (II гр)	p (II–III)	II-генотип n=33 (III гр)	p (I–III)
МЖП, см	0,98±0,02	нд	0,98±0,03	0,04	0,9±0,02	0,01
ЗСЛЖ, см	1,07±0,02	нд	1,0±0,03	0,04	0,9±0,03	0,000
КДР, см	7,5±0,1	нд	7,3±0,1	нд	7,1±0,1	0,03
КСР, см	6,2±0,2	нд	5,9±0,1	нд	5,9±0,1	нд
КДО, мл	299±14,6	нд	289±13,6	нд	272±11,1	нд
КСО, мл	198±14,6	нд	185±11,4	нд	176±9,1	нд
ФВ, %	35,2±2,7	нд	35,9±1,6	нд	35±1,5	нд
ЛП, см	4,5±0,2	нд	4,5±0,1	нд	4,2±0,1	нд
ПЖ, см	3,4±0,3	нд	3,6±0,2	нд	3,3±0,2	нд
ММЛЖ, гр	437±23	нд	418±17	нд	362±18,7	0,05
Ve, м/с	0,93±0,02	нд	0,8±0,05	нд	0,9±0,03	нд
Va, м/с	0,33±0,04	нд	0,32±0,02	нд	0,4±0,04	нд
Ve/Va, ус.ед	3,03±0,3	нд	2,9±0,2	нд	2,6±0,2	0,04

Примечания: Ve–скорость раннего диастолического наполнения; Va–скорость предсердного наполнения; P–достоверность различий между группами.

А именно, у носителей DD-генотипа КДРЛЖ превышал на 2,7 % ($p>0,05$) и 5,3 % ($p=0,03$), КСРЛЖ–на 4,8 и 6,4 % (оба $p>0,05$), КДО–на 3,4 и 9,1 % (оба $p>0,05$) и КСО–на 6,7 % и 11,1 % (оба $p>0,05$), по сравнению с носителями ID-и II-генотипов соответственно. Анализ толщины стенок ЛЖ показал, что у пациентов, имеющих D-аллель (с DD-и ID-генотипами), толщина стенок ЛЖ была достоверно более выраженной по сравнению с аналогичными показателями носителей II-генотипа. Как следствие, за счет разницы в КДР и толщине стенок ЛЖ у носителей DD-генотипа ММЛЖ была больше на 4,4 % ($p>0,05$) и 17,1 % ($p<0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими ID-и II-генотипы. Во всех группах больных имела диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. При анализе диастолической функции ЛЖ не было выявлено достоверных различий между показателями Ve и Va. Однако у больных 1 группы величина отношения Ve/Va была на 4,3 и 14,2 % ($p=0,04$) больше, чем у больных 2-й и 3-й групп, что свидетельствовало о более выраженной диастолической дисфункции ЛЖ у больных с DD-генотипом. У пациентов ДКМП узбекской национальности с DD-генотипом I/D полиморфизма гена ACE кардиоторакальный индекс, КДР и ММЛЖ были достоверно больше, чем у носителей II генотипа, при этом носители I/D-генотипа занимают промежуточное положение.

Это позволяет рассматривать D-аллель I/D полиморфизма гена ACE как неблагоприятный в от-

ношении развития дилатации полостей сердца у пациентов ДКМП.

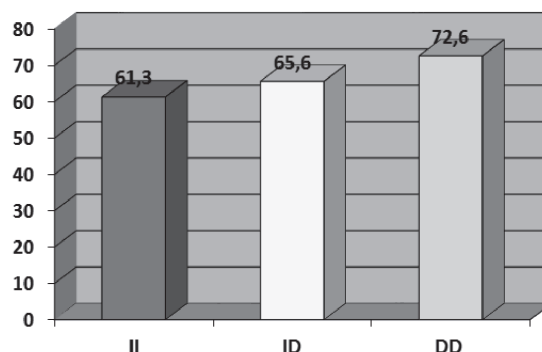


Рис. 2. Значение КТИ у больных ДКМП с учетом I/D полиморфизма гена ACE

Обсуждение. При изучении частоты встречаемости генотипа гена АПФ у больных ДКМП нами была выявлена большая частота встречаемости гетерозиготного генотипа ID и аллеля D гена АПФ у лиц узбекской национальности. При сравнении со здоровыми лицами было определено значительное накопление I-аллеля и II-генотипа I/D-полиморфного маркера гена АПФ ($p<0,01$). Аналогичная картина по частоте распределения I/D-полиморфного маркера гена АПФ прослеживается у лиц европейской популяции [8]. В то же время, ориентируясь на данные других исследователей, имеются различия по распределению генотипа в общей популяции. Например, в исследовании Н.Е.

Montgomery [9], включавшем в себя 99 больных и 364 здоровых лица, не было обнаружено связи между полиморфизмом гена АПФ и развитием ДКМП, что также было показано в исследовании M. Brandt-Pohlmannetal. [10] исследовавших 81 пациента с идиопатической формой ДКМП где были получены следующие результаты: 44 (54%) больных с идиопатической ДКМП, имели генотип DD, 16 (20%)—генотип ID, 21 (26%)—генотип II. В группе контроля выявлено 10 (25%) случаев с генотипом DD, 19 (48%)—с ID и 11 (27%)—с генотипом II. Таким образом, генотип DD, ассоциированный с повышенным уровнем АПФ, выявлен у 54% пациентов с идиопатической ДКМП ($p<0,01$) и у 25% здоровых, что не совпадает с нашими данными.

Таким образом, можно предположить, что для каждой популяции существует определенный набор генов—кандидатов и связанная с этим, их функциональная активность.

Нами была выявлено, что у больных ДКМП эхокардиографические показатели гипертрофии демонстрируют увеличение диастолического размера ЛЖ в ассоциации с генотипом гена АПФ. Гомозиготный D-аллель (DD) и гетерозиготное (ID) состояние сочеталось с дилатацией и гипертрофией ЛЖ. При этом частота аллеляD у этих больных была выше, чем у лиц без гипертрофии ЛЖ. Аллель D, на наш взгляд, является маркером дилатации и гипертрофии ЛЖ у больных ДКМП независимо от пола и возраста. Хотя мы не исключали из исследования пациентов имеющих в анамнезе умеренную артериальную гипертензию ($<160/100$ мм. рт. ст.). Количество больных во всех группах распределялись равномерно. Более того, у больных с генотипом DD гипертрофия и дилатация ЛЖ не зависели от наличия или отсутствия мягкой артериальной гипертензии в анамнезе. К настоящему времени накоплено немало сведений об ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с дилатацией ЛЖ. Положительная связь между D-аллелем гена АПФ и увеличенной ММЛЖ была подтверждена в исследованиях N. Iwai [11], M. Pontermoni [12] и др. [13, 14]. Результаты наших исследований во многом совпадают с вышеуказан-

ными. В частности, нами показано, что у больных-носителей DD-генотипа, КДР и ММЛЖ достоверно превышает таковые при носительстве II-генотипа и имели значимо худшие параметры диастолической функции ЛЖ. Схожие данные у лиц с ДКМП гомозиготных по D-аллелю опубликованы в 1996 году, где обнаружены достоверное повышение массы миокарда ЛЖ и более высокий риск смерти, чем у больных с другими генотипами гена АПФ [15]. Вместе с тем, в литературе имеются сообщения о более благоприятном течении ДКМП с умеренной гипертрофией ЛЖ, по сравнению с пациентами с истончением стенок [16]. Различия систолической и диастолической функции ЛЖ в зависимости от полиморфизма геном АПФ объясняются более высокой активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у больных с генотипом DD. Взаимосвязь между D-аллелем и уровнем АПФ впервые была представлена B. Rigat [17], а затем нашла подтверждение в других исследованиях [18, 19]. Этим объясняется причина более выраженного поражения ЛЖ у больных ДКМП с генотипом DD гена АПФ. Обобщая результаты собственных исследований с анализом литературы можно констатировать, что изучение взаимосвязи между процессом ремоделирования сердца у пациентов ДКМП с I/D-полиморфизмом гена АПФ весьма неоднозначны, и дальнейшее углубленное изучение, позволит выявить групп риска и открывает перспективы дифференцированной терапии.

Заключение. Таким образом, нами было выявлено достоверное преобладание частоты встречаемости D-аллеля и I/Dгетерозиготного генотипа (44,1%) I/Dполиморфизма гена ACE у больных с ДКМП узбекской национальности по сравнению со здоровыми лицами и носительство D-аллеля и I/D-генотипа I/D полиморфизма гена ACE ассоциировалось с достоверным увеличением относительного риска развития ДКМП. При этом пациентов с DD-генотипом КТИ, КДРЛЖ и ММЛЖ было достоверно больше по сравнению с носителями II генотипа, носители I/D генотипа занимают промежуточное положение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shelling P., Fisher H., Ganten D. Angiotensin and cell growth: a link to cardiovascular hypertrophy. *Br Heart J.* 1993;49:568–573.
2. Danser A., Schalekamp M., Bax W.A. et al. Effect of deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995;92:1387–1388.
3. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева Т.Р. Исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в популяциях Волго-Уральского региона. *Ж Генетика.* 2001;37 (2): 1–5.
4. Lee E.J. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. *Brit J. Clin Pharmacol.* 1994;37:212–214.
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности.—М., 2000.—266с.
6. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Tompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J.*1985;132 (8):919–923



7. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Organization. International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93:841–842.
8. Raynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.W. et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 1993; 342:1073–1075.
9. Montgomery H.E., Keeling P.J., Goldman J.H., Humphries S.E. et al. Lack of association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:1627–1631.
10. Brandt-Pohlmann M., Pohle K., Beyer-Finkler E. et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. XIX Congress of the European Society of Cardiology. August 24–28, 1997-Stokholm, Sweden.
11. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y. et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994; 90:2622–2628.
12. Pontermoni M., Sofia A., Tirotta A. et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am. Soc Nephrol*. 1996; 7:2550–2558.
13. Johnson D.B., Foster R.E., Kirk K. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Genotype Does Not Influence Myocardial Hypertrophy After Acute Myocardial Infarction. In: Congress of the European Society of Cardiology, 21-th: Abstract. Stockholm 1997; 970.
14. Skudicky D., Norton G., Candy G. et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with a greater improvement of left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with ACE-Inhibitors. In: Congress of the European Society of Cardiology, 21-th: Abstract. Stockholm 1997; 1677.
15. Andersson B., Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:162–167.
16. Fazio S., Sabatini D., Capaldo B. et al. A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1996; 334–809.
17. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343–1346.
18. Moe G.W., Stewart D.J. Role of the renin-angiotensin system in the pathophysiology of the heart failure. *Medicographia*. 1997; 19:18–22.
19. Ribichini F., Steffening G., Dellavalle A. et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation*. 1998; 97:147–154.



ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИБС

ШЕК А.Б.¹, КУРБАНОВ Р.Д.¹, АБДУЛЛАЕВА Г.Ж.¹, НАГАЙ А.В.¹, АБДУЛЛАЕВ А.А.², ТРИГУЛОВА Р.Х.¹,
ХОШИМОВ Ш.У.¹, НИЗАМОВ У.И.¹, УМУРЗАКОВА М.М.¹, АМИНОВ С.А.¹

¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии,
²Институт Генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз, г.
Ташкент, Узбекистан,

РЕЗЮМЕ

ЮИК БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА СИМВАСТАТИН ҚАБУЛ ҚИЛА ОЛМАСЛИК ҲАВФИНИ
ПРОГНОЗЛАШНИНГ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ИМКОНИЯТЛАРИ

Шек А.Б.¹, Курбанов Р.Д.¹, Абдуллаева Г.Ж.¹, Нагай А.В.¹, Абдуллаев А.А.², Тригулова Р.Х.¹,
Хошимов Ш.У.¹, Низамов У.И.¹, Ахмедова Ш.С.¹, Умурзакова М.М.¹, Аминов С.А.¹

¹Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази АЖ, Тошкент ш, Ўзбекистон,

²ЎЗР ФА Генетика ва Ўсимликлар Экспериментал Биологияси Институту

Мақсад: Этник ўзбекларда юрак ишемик касаллигини даволашда симвастатин қўлланилгандаги ми-
алгия/миопатия пайдо бўлишига CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1
(521T>C) ва BCRP (ABCG2, 421C>A) генлари полиморфизмини таъсирини ўрганиш.

Материал ва услублар. Илмий изланишга «ходиса-назорат» усули билан юрак ишемик касаллигида
чалинган 63 бемор киритилди. «Ходиса» гуруҳи 13 бемор ташкил қилиб, уларда миопатиянинг клиник
симптомлари кузатилди, шунингдек 4 беморда трансаминазалар миқдорининг кўтарилишининг бирга-
ликда кузатилди. «Назорат» гуруҳига симвастатин билан даволанганда ножўя таъсирлари кузатилма-
ган 50 сурункали ЮИК билан хасталанган беморлар киритилди. Генотиплаш PCR-RFLP усули билан
ўтказилди.

Натижалари. Кўп уроччи гомозигот генотипларни тарқалганлигини вариантлар билан солиштирил-
ганда «ходиса» гуруҳида CYP3A5 генининг *3/*3 генотипи кўпчиликни ташкил қилди (ОШ 8,56; 95% ДИ
2,14–34,1; P=0,003). SLCO1B1 гени аллеларини тарқалиш частотаси солиштирилганда ходиса гуруҳида
C аллелини ташувчиларини кўпроқ учраши кузатилди (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,35–9,27; $\chi^2=5,7$; P=0,017).

Хулоса. ЮИК билан хасталанган CYP3A5 генининг *3/*3 аллели ва SLCO1B1 генининг C аллели та-
шувчи этник ўзбекларда миалгия/миопатия ривожланишининг юқори ҳавфи мавжуд бўлиб, ушбу
беморлар гуруҳида давомли даволанганда умумий креатининфосфаткиназа даражасини назарат
қилишни таълаб этади.

Калит сўзлар: миопатия/миалгияни прогностлаш, CYP3A5, SLCO1B1 генлари полиморфиз-
ми

SUMMARY

FEATURES PERSONALIZED APPROACH IN PREDICTING THE RISK OF INTOLERANCE OF
SIMVASTATIN IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Shek A.B., Kurbanov R.D., Abdullaeva G.J., Nagay A.V., Abdullaev A.A., Trigulova R.H., Hoshimov S.U.,
Nizamov U.I., Ahmedova S.S., Umurzakova M.M., Aminov S.A.

JS Republican Specialised Centre of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan, Institut Genetics and Experimental
Biology of the plant, Academy of Sciences of Uzbekistan

The objective is to study influence of CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1
(521T>C) and BCRP (ABCG2, 421C>A) genes polymorphism on the development of muscle symptoms of
simvastatin intolerance in ethnic Uzbek patients with coronary heart disease (CHD).

Materials and methods Protocol of research based on «case-control» studies included 63 patients with
chronic CHD. The «case» group contained 13 patients with clinical statin-Induced muscle «intolerance»
symptoms, of them—4 patients had also elevation of serum transaminase level. The «control» group contained
50 patients with chronic CHD, without side-effects by simvastatin treatment. Genotyping was performed by
means of PCR-RFLP method.

Results Compared prevalence of the most frequent homozygous genotypes with that of the variant ones
demonstrated that in the «case» group the *3/*3 genotype of the CYP3A5 gene (OR 8.56; 95% CI 2.14–34.1;
P=0.003) and C allele of the SLCO1B1 gene carrier (OR 3.54; 95% CI 1.35–9.27; $\chi^2=5,7$; P=0,017) occurred
to be predominant.

Conclusion In patients with coronary artery disease, ethnic Uzbeks, with carriage of genotype * 3 / * 3 and
CYP3A5 gene allele C SLCO1B1 gene are at high risk of myalgia/myopathy that requires control of total
creatine phosphokinase levels with prolonged use.

Keywords: Prediction of myopathy/myalgia, CYP3A5, SLCO1B1 genes polymorphism



РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ СИМВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИБС

Шек А.Б.¹, Курбанов Р.Д.¹, Абдуллаева Г.Ж.¹, Нагай А.В.¹, Абдуллаев А.А.², Тригулова Р.Х.¹, Хошимов Ш.У.¹, Низамов У.И.¹, Ахмедова Ш.С.¹, Умурзакова М.М.¹, Аминов С.А.¹

¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан, ²Институт Генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз

Цель исследования. Изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) и BCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение миалгии/миопатии при лечении симвастатином у больных ишемической болезнью сердца, этнических узбеков.

Материал и методы. В исследование по методу «случай-контроль» были включены 63 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых были зарегистрированы клинические симптомы миопатии, у 4 из них одновременно отмечено повышение уровня трансаминаз. В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, без побочных эффектов при лечении симвастатином. Генотипирование было выполнено PCR-RFLP методом.

Результаты. При сравнении распространенности наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными, оказалось, что в группе «случай» преобладал генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ 8,56; 95% ДИ 2,14–34,1; P=0,003). При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе «случай» преобладало носительство аллели C (ОШ 3,54; 95% ДИ 1,35–9,27; $\chi^2=5,7$; P=0,017).

Заключение. У больных ИБС, этнических узбеков, с носительством генотипа *3/*3 гена CYP3A5 и аллеля C гена SLCO1B1 существует высокий риск возникновения миалгии/миопатии, что требует контроля уровня общей креатинфосфокиназы при длительном применении

Ключевые слова: прогнозирование миопатии/миалгии, полиморфизмы генов CYP3A5, SLCO1B1

Лечение статинами—краеугольный камень профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, и их применение в большинстве случаев безопасно и хорошо переносится (1). Клинические исследования более чем за 20 лет продемонстрировали, что статины предупреждают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, большие сердечно-сосудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда), а также общую смертность (2, 3). Со снижением уровня холестерина также связывают определенные успехи, достигнутые в снижении сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире (4).

Побочные эффекты статинов, по данным многоцентровых исследований, встречаются относительно редко, примерно у 1–5% исследуемых в виде миалгии и повышения ферментов печени, которые обычно носят обратимый характер и проходят после отмены препаратов (5). В то же время в практической деятельности частота побочных эффектов может быть выше, поскольку в многоцентровые исследования не включают пациентов с непереносимостью статинов в анамнезе (6).

Известно, что Европейское общество атеросклероза (EAS) в своем документе сфокусировало внимание на ассоциированных с приемом статинов мышечных симптомах (SAMS) (7), которые действительно являются наиболее частыми среди побочных эффектов, однако это может привести к недооценке истинного количества пациентов с непереносимостью статинов (8). Канадская рабочая группа в своем обновленном документе (9) предлагает различать полную и частичную непереносимость статинов, в зависимости от непереноси-

мости любого статина в начальной дозе или некоторых статинов в определенной дозе.

Как известно, целью исследования GAUSS–3 явилось сравнение эффективности моноклонального антитела—ингибитора PCSK9 Эволокумаба по сравнению с ингибитором пристеночной абсорбции холестерина эзетимибом у пациентов (n=511) с непереносимостью статинов, что позволяет выработать стратегию ведения больных с непереносимостью статинов (10). Отличительной особенностью подобных исследований является довольно высокий процент выявления больных с непереносимостью статинов, хотя в большинстве отбираются пациенты с мышечными симптомами, как, например, 832 из 7924 (10,5%) обследованных через один месяц после лечения в исследовании PRIMO (11).

Известно, что предрасполагающими факторами, повышающими частоту побочных эффектов статинов являются принадлежность к азиатской расе и генетические полиморфизмы, связанные с метаболизмом статинов (12, 13), что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить возможное влияние полиморфизма генов CYP3A5 (6986A>G), CYP2C9 (430C>T), CYP2C9 (1075A>C), SLCO1B1 (521T>C) и BCRP (ABCG2, 421C>A) на возникновение мышечных симптомов при лечении симвастатином у больных ишемической болезнью сердца этнических узбеков.

Материал и методы. Исследование проводилось по методу «случай-контроль», согласно протоколу, одобренному локальным этическим ко-

митетом Республиканского специализированного центра кардиологии. У всех пациентов было получено информированное согласие до проведения исследования. В исследование были включены 63 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной по наличию инфаркта миокарда в анамнезе, результатам функциональных тестов и/или коронарографии. Группу «случай» составили 13 пациентов, у которых при назначении начальной дозы симвастатина 10–20 мг/сут, в течение года были зарегистрированы мышечные симптомы, связанные с симвастатином, сопровождавшиеся повышением уровня КФК в 3 и более раз, у 4 больных одновременно отмечалось повышение уровня трансаминаз выше 3 верхних норм.

В группу «контроль» были включены 50 пациентов с хронической ИБС, при условии переносимости лечения симвастатином 20–40 мг и отсутствии побочных эффектов в течение одного года и более.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, требующим лечения инсулином, фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печеночной недостаточностью, а также до поступления имевших повышенный уровень трансаминаз.

Базисная терапия включала: антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (бисопролол, 100%), при необходимости, ингибиторы АПФ (90%) и нитраты (60%).

Для оценки клинического статуса изучали факторы риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет (СД); клинические и биохимические показатели; ЭКГ в 12 отведениях; 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ; тест с физической нагрузкой на велоэргометре; Эхокардиографию (ЭхоКГ) и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ); коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК), определяли на автоанализаторе «Daytona» («Randox», Ирландия). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ (от.ед).

Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория «Isogene», Россия). Типирование образцов ДНК производилось с использованием системы энзиматической амплификации. Для прове-

дения ПЦР амплификации использовали наборы лаборатории «SibEnzyme» (Россия).

Использовалась следующая последовательность праймеров:

Для CYP3A5 (6986A>G)

F-(5-CCTGCCTTCAATTTTCACT-3)

R-(5-GGTCCAAACAGGGAAGAGGT-3).

Для CYP2C9*2 (430C>T)

F-(5-ATC CAC ATG GCT GCC CAG TGT CA-3)

R-(5-CAC ATG AGC TAA CAA CCA GAC TCA-3).

Для CYP2C9*3 (1075A>C)

F5'-TGCACGAGGTCCAGAGGTAC-3'

R5'-ACAAACTTACCTTGGAATGAGA-3'

Для BCRP (421C>A)

F-(5-TGTTGTGATGGGCACTCTGATG-3)

R-(5-ATCAGAGTCATTTTATCCACAC-3)

Для SLCO1B1 (521T>C):

F-5-TTG TCA AAG AAG TTT GCA AAG TG-3

R-5-GAA GCA TAT TAC CCA TGA GC-3

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0.

Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio—ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для ОШ не включал в себя единицу. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0.05$.

Результаты. При сравнении основных исходных показателей обследованные в I (случай) и II (контроль) группе не имели различий (табл. 1). Непереносимостью считали появление вышеуказанных клинических симптомов, сопровождавшихся изменением биохимических показателей, при применении дозы симвастатина 10–20 мг/сут. Поэтому медиана дозы симвастатина в группе «случай» была в 2 раза меньше, чем в группе «контроль».

Таблица 1

Общая характеристика обследованных, n (%)

Показатели	I «случай», n=13	II «контроль», n=50
Мужчины	6 (46%)	28 (56%)
Женщины	7 (54%)	22 (44%)
Возраст	55,9±11,5	61,7±9,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (15%)	16 (32%)
Сахарный диабет 2 типа	2 (15%)	16 (32%)
Продолжительность лечения, месяцы	3–12	12–24
Доза симвастатина, Медиана (диапазон), мг/сут	15 (10–20)	30 (20–40)
Общий ХС, мг/дл	216,5±41,5	205,1±35,5
ТГ, мг/дл	150,6±54,4	186,7±91,9
ХС ЛПНП, мг/дл	136,6±40,1	127,1±27,5
ХС ЛПВП, мг/дл	47,25±12,4	40,8±10,3

ХС ЛПОНП, мг/дл	30,1±10,9	37,6±18,2
КА, отн.ед.	4,0±1,0	4,3±1,2

Частота изучаемых генотипов у больных (n=63) и здоровых лиц (n=41) во всех случаях соответствовала равновесному распределению Харди–Вайнберга.

При сравнении распространенности наиболее часто встречающихся гомозиготных генотипов с вариантными (табл. 2) оказалось, что в группе «случай» преобладали генотип *3/*3 гена CYP3A5 (ОШ–8,56; 95% ДИ–2,14–34,1; P=0,003) и вариантные генотипы TC и CC гена SLCO1B1 (ОШ–4,11; 95% ДИ–1,15–14,8), однако, в последнем случае отмечалось значение P=0,05. При сравнении частоты распределения аллелей гена SLCO1B1 в группе случай (10/10) и в группе контроль (15/72), носительство аллеля C преобладало у больных с вызванными симвастатином мышечными симптомами (ОШ–7,2; 95%–ДИ 1,70–13,56; $\chi^2=8,0$; P=0,005).

Таблица 2

Распределение изучаемых генотипов полиморфных маркеров генов в группах «случай» и «контроль» (1:3,85)

Генотипы		I «случай», n=13	II «контроль», n=50	ОШ, P
CYP3A5	*3/*3	7	6	ОШ 8,56 95% ДИ 2,14–34,1 χ^2 8,63; P=0,003
	*1-носители: *1/*3 и *1/*1	6	44	
CYP2C9*2	*1/*1	9	39	ОШ 0,64 95% ДИ 0,16–2,46 χ^2 0,88; P=0,77
	Варианты *2-носители: *1/*2 и *2/*2	4	11	
CYP2C9*3	*1/*1	10	42	ОШ 0,64 95% ДИ 0,14–2,83 χ^2 0,036; P=0,85
	*3-носители: *1/*3 (нет *3/*3)	3	8	
BCRP	C-носители: CA (нет CC)	4	8	ОШ 2,33 95% ДИ 0,58–9,46 χ^2 0,66; P=0,42
	AA	9	42	
SLCO1B1	C-носители TC, CC	8^	14^^	ОШ 4,11 95% ДИ 1,15–14,8 χ^2 3,74; P=0,05
	TT	5	36	
SLCO1B1 (аллели)	C-аллели	10	15	ОШ 3,54; 95% ДИ 1,35–9,27; χ^2 =5,7; P=0,017
	T-аллели	16	85	

Примечание: ^–2 с CC-генотипом; ^^–1 с CC-генотипом.

Таким образом, результаты исследования показали, что у больных ИБС с вызванными симвастатином мышечными симптомами достоверно чаще встречались генотип *3/*3 гена CYP3A5 и носительство аллеля C гена SLCO1B1.

Обсуждение. Со времен классического исследования 4S, вплоть до 2012 года, симвастатин был одним из наиболее часто выпи-

сываемых генерических статинов в мире. В связи с этим проведено большое количество исследований с целью установить зависимость клинических и фармакокинетических особенностей симвастатина от генетических детерминант, что делает возможным выявление причин его непереносимости у некоторых больных.

Существует более 30 семейств фармакометаболизующих ферментов, среди которых важную роль играет полигенный эффект CYP3A семейства P-450, ответственных за метаболизм свыше 75% всех используемых в клинической практике лекарств, в том числе и статинов (14–16). При этом активность CYP3A является суммой активности семейства энзимов, включая CYP3A4 и CYP3A5 (17). Установлено, что симвастатин метаболизируется как через CYP3A4, так и—CYP3A5 (18), поэтому ингибирование этих энзимов, например, грейпфрутовым соком, существенно повышает его концентрацию в крови (19).

В отличие от CYP3A4, который контролируется множеством полиморфизмов, полиморфизм CYP3A5 (6986A>G) может быть полностью функциональным (3A5*1) или полностью отсутствовать (3A5*3) (17). Поскольку CYP3A5 представляет по меньшей мере 50% общего содержания CYP3A в печени, у людей, экспрессирующих этот функциональный полиморфизм, можно рассматривать его как важный маркер индивидуальных и этнических различий в метаболизме и эффекте зависящих от него лекарств. При этом существуют 30-кратные индивидуальные различия в экспрессии CYP3A5 в некоторых популяциях. В то же время *3 аллель, указывающий на низкий уровень метаболически активного CYP3A5 (генотип *1*3), или полное его отсутствие (генотип *3*3), является наиболее частым среди популяций, составляя: среди европейцев 85–95%, афроамериканцев—27–55%, корейцев—30%, мексиканцев—25%, японцев—15% и 60% среди коренных обитателей Северной Америки (17,20).

Так как экспрессия *3 аллеля сопровождается снижением активности CYP3A5, это может способствовать увеличению концентрации зависящих от него статинов в плазме крови. В исследовании Kim et al. (21) в группе здоровых волонтеров корейской национальности была обнаружена более высокая (в 3,3 раза выше) 12-часовая экспозиция симвастатина в крови у носителей генотипа CYP3A5 *3*3, что подтвердилось в другом исследовании, среди афро-американцев (22), но не у европейцев. Также в ряде исследований была показана связь носительства генотипа CYP3A5*3*3 с более высокой *гиполипидемической эффективностью симвастатина у европейцев и китайцев* (23,24). В то же время, в исследовании Fiegenbaum et al. не была обнаружена взаимосвязь между носительством CYP3A5*3 и эффективностью или переносимостью симвастатина (25).

Таким образом, метаболизм симвастатина складывается из эффектов, обусловленных CYP3A4 и функционального CYP3A5; существование этого двойного пути частично затеняет клинические эффекты генетического полиморфизма CYP3A5, но в случае его недостаточности требует большего спектра общей активности CYP3A

у индивидуумов, в частности, большего участия CYP3A4 (30, 31).

Как уже отмечалось выше, 85% европейцев не экспрессируют функционально полноценный CYP3A5. Однако, нехватка функционального CYP3A5, заменяется у них метаболизмом через универсально выраженный CYP3A4 (26, 27), что, возможно, является компенсаторным механизмом выработанным в ходе эволюции. Этим могут объясняться отличия в эффекте симвастатина у азиатов (21,24) и афро-американцев (21), у которых в общей сумме метаболизма важная роль принадлежит CYP3A5.

Таким образом, наблюдаемая частота непереносимости симвастатина в настоящем исследовании у пациентов этнических узбеков, может объясняться увеличением экспозиции его лактоновой формы в плазме крови. Норвежские исследователи (28) методом морфологического анализа обнаружили, что обе формы симвастатина: лактон, вследствие высокой липофильности способный проникать в мышцы, и кислота потенциально могут уменьшать количество «жизнеспособных» клеток в мышечной ткани.

Активный транспорт статинов, главным образом, зависит от транспортеров лекарств, принадлежащих к 2 семействам мембранных протеинов плазмы: АТФ-связанных кассетных (ABC) и растворимых переносчиков (OATP/SLCOs). Однонуклеотидный полиморфизм гена растворимого белка-переносчика SLCO1B1 (c.521T>C) снижает транспортную активность OATP1B1, который уменьшает захват печенью кислотной формы симвастатина, что сопровождается увеличением его концентрации в плазме крови и соответственно, риска миопатии при использовании высоких доз симвастатина (29,30).

Как известно, впервые в исследовании SEARCH была установлена ассоциация между полиморфизмом гена растворимого переносчика SLCO1B1 (c.521T>C) и развитием миопатии среди пациентов, получавших 80 мг/сут симвастатина для носителей C-аллели (30). В исследование были включены 12 064 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, рандомизированные в 2 группы, получавшие симвастатин в дозе 20 и 80 мг/сут. Спустя 5 лет диагноз «установленной» миопатии, основанный на мышечных симптомах и повышении уровня КФК>10 раз был зарегистрирован у 49 из 6031 пациента, получавших лечение симвастатином в дозе 80 мг/сут, и еще у 49 обследованных была зарегистрирована «начинающаяся» миопатия с повышением уровня КФК >3 раз и <5 раз при одновременном повышении уровня АЛТ более чем в 1,7 раз от исходного. В противоположность только 2 «установленных» и 6 «начинающихся» случаев миопатии были идентифицированы среди 6033 пациентов, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут. При этом наличие одного медленного



аллеля С гена SLCO1B1 (с.521T>C) в исследовании SEARCH повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% ДИ–2,6–7,7), а при гомозиготном СС-носителе – более чем в 16 раз (95% ДИ–4,7–61,1) по сравнению с ТТ-носителями.

Несомненно, что результаты большинства последующих исследований, подтвердивших или опровергнувших полученные в SEARCH результаты, не соответствуют его дизайну: по количеству

обследованных, дозе симвастатина, длительности лечения, либо этническим (европеоиды) особенностям (31).

Заключение. У больных ИБС, этнических узбеков, с носительством генотипа *3/*3 гена CYP3A5 и аллеля С гена SLCO1B1 существует высокий риск возникновения миалгии/миопатии, что требует контроля уровня общей креатинфосфокиназы при длительном применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O., Agewall S., Alegria E., Chapman M.J., Durrington P., Erdine S., Halcox J., Hobbs R., Kjekshus J., Filardi P.P., Riccardi G., Storey R.F., Wood D. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.
2. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
3. Hague W.E., Simes J., Kirby A., Keech A.C., White H.D., Hunt D., Nestel P.J., Colquhoun D.M. et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Pravastatin in Patients With Coronary Heart Disease: Sixteen Years of Follow-Up of the LIPID Study. *Circulation*. 2016;133:1851–1860.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–98.
5. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data–2005. *Am J Cardiol* 2006; 97: 6C–26C.
6. Maningat P., Breslow J.L. Needed: Pragmatic Clinical Trials for Statin–Intolerant Patients *N Engl J Med* 2011, 365; 2250–2251
7. Stroes E.S., Thompson P.D., Corsini A., Vladutiu G.D., Raal F.J., Ray K.K., Roden M., Stein E., Tokgözoğlu L., Nordestgaard B.G., Bruckert E., De Backer G., Krauss R.M., Laufs U., Santos R.D., Hegele R.A., Hovingh G.K., Leiter L.A., Mach F., März W., Newman C.B., Wiklund O., Jacobson T.A., Catapano A.L., Chapman M.J., Ginsberg H.N.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy–European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36 (17):1012–22
8. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–90.
9. Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J., Gupta M., Hegele R.A., Ng D.S., Pearson G.J., Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553–1568.
10. Nissen S.E., Dent-Acosta R.E., Rosenson R.S., Stroes E., Sattar N., Preiss D., Mancini G.B.J., Ballantyne C.M., Catapano A., Gouni-Berthold I., Stein E.A., Xue A., Wasserman S.M., Scott R., Thompson P.D. and on behalf of the GAUSS–3 Investigators. Comparison of PCSK9 Inhibitor Evolocumab vs Ezetimibe in Statin–Intolerant Patients: Design of the Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin–Intolerant Subjects 3 (GAUSS–3) Trial Clinical Cardiology Volume 39, Issue 3, pages 137–144, March 2016
11. Bruckert E., Hayem G., Dejager S., Yau C., Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients–the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–414.
12. Banach M., Rizzo M., Toth P., Farnier M., Davidson M.H., Al-Rasadi K., Aronow W.S. et al. Statin intolerance—an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel *Arch Med Sci* 2015; 11, 1: 1–23
13. Birmingham B.K., Bujac S.R., Elsby R., Azumaya C.T., Wei C., Chen Y., Mosqueda-Garcia R., Ambrose H.J. Impact of ABCG2 and SLCO1B1 polymorphisms on pharmacokinetics of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin acid in Caucasian and Asian subjects: a class effect? *Eur J Clin Pharmacol* (2015) 71:341–355
14. Furge L.L., Guengerich F.P. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism and chemical toxicology: An introduction. *Biochem Mol Biol Educ* 2006;34:66–74.
15. Guengerich F.P. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 2008;21:70–83.
16. Paulussen A., Lavrijsen K., Bohets H., Hendrickx J., Verhasselt P., Luyten W., Konings F., Armstrong M. Two linked mutations in transcriptional regulatory elements of the CYP3A5 gene constitute the major genetic determinant of



- polymorphic activity in humans. *Pharmacogenetics* 2000;10: 415–424
17. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis for polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001;27: 383–91.
 18. Prueksaritanont T., Ma B. and Yu N. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56:120–124.
 19. Lilja J.J., Kivistö K.T., Neuvonen P.J. Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:384–390.
 20. Hustert E., Haberl M., Burk O., et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773–779.
 21. Kim K.A., Park P.W., Lee O.J., Kang D.K., Park J.Y. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:87–93.
 22. Kitzmiller J.P., Luzum J.A., Baldassarre D., Krauss R.M., Medina M.W. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 are associated with increased levels of plasma simvastatin concentrations in the cholesterol and pharmacogenetics study cohort. *Pharmacogenetics and Genomics* 2014, 24:486–491
 23. Kivistö K.T., Niemi M., Schaeffeler E., et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004;14:523–5. [PubMed]
 24. Li Y.P., Zhang L.R., Jia M., Hu X.J. CYP3A4*3 allele is associated with lipid-lowering efficacy of simvastatin and atorvastatin in Chinese women. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:181–8. [PubMed]
 25. Fiegenbaum M., da Silveira F.R., Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:551–558.
 26. Sata F., Sapone A., Elizondo G., et al. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:48–56.
 27. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. 2003;348 (6):538–49
 28. Skottheim I.B., Gedde-Dahl A., Hejazifar S., et al. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2008;33:317–325.
 29. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:873–879
 30. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F., Gut I., Lathrop M., Collins R. SLCO1B1 variants and statin-Induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med*. 2008;359:789–799.
 31. Ramsey L.B., Johnson S.G., Caudlel K.E., Haidar C.E., Voora D., Wilke R.A., Maxwell W.D., McLeod H.L., Krauss R.M., Roden D.M., Feng Q., Cooper-DeHoff R.M., Gong L., Klein T.E., Wadelius M. and Niemi M. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther*. online publication 9 July 2014. doi:10.1038/clpt.2014.125

**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СМАД У БОЛЬНЫХ ХБП НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩИХ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ****САБИРОВ М.А.**

*Ташкентский педиатрический медицинский институт,
Ташкентский государственный стоматологический институт. г. Ташкент, Узбекистан*

РЕЗЮМЕ

СБК БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ТУРЛИ ХИЛ ДАВОЛАШ СХЕМАЛАРИ ФОНИДА, ҲАМДА КАЛЦИЙ КАНАЛЛАРИ БЛОКАТОРЛАРИНИ ҚЎШИБ ҚЎЛЛАГАНДА АБСМ ПАРАМЕТРЛАРИ ДИНАМИКАСИ

Сабилов М.А.

Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Тошкент давлат стоматология институти. Тошкент, Ўзбекистан

Мазкур текширишдан, СБК билан оғриган беморларда АГ стандарт даволаш схемасига калций каналлари блокаторларини қўшиб қўллаш, АБни ўртача, экстремал кўрсаткичларини ва босимли зўриқиш кўрсаткичларини пасайиши билан намоён бўлувчи, яққол гипотензив самара кўрсатиши маълум бўлди. Бунда фелодипинни амлодипинга нисбатан яққолроқ ишончли самараси аниқланди, бу унинг иккиламчи гипералдостеронизм даражасини камайтириши ва коптокча ичи гемодинамикасига ижобий таъсир қилувчи таъсири орқали, натрийурезни стимулловчи хусусияти оқибатида бўлиши мумкин. Даволаш схемасига ибандранатни қўшиб қўллаш АБ даражасини янада кўпроқ камайтиришига имконият туғдиради. АБ вариабеллиги кўрсаткичларига кўпроқ ишончли, амлодипин таъсир қилди. Шунингдек, даволаш жараёнида ЮҚС пасайди (кўпроқ фелодипин гуруҳида), эхтимол бу ҳолат, гипотензив терапиянинг нефропротектив таъсири остида симпатoadренал тизим фаоллигини пасайиши билан боғлиқ.

SUMMARY

DYNAMICS OF DMBP IN PATIENTS WITH CKD IN THE BACKGROUND OF VARIOUS SCHEMES OF THERAPY WITH CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Sabirov M.A.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent State Dental Institute. Tashkent, Uzbekistan

The present study confirmed that the inclusion of calcium channel blockers in the scheme standard therapy of hypertension in patients with CKD has pronounced hypotensive effect, which is manifested by a reduction in average, extreme of blood pressure parameters, and indicators of the load pressure. At the same time discovered significantly more pronounced effect of felodipine over amlodipine, perhaps owing to its ability to stimulate natriuresis, reducing the degree of secondary hyperaldosteronism, and a positive influence on inner glomerular hemodynamics. The inclusion in the regimen of ibandronate to further reduce blood pressure. The parameters of BP variability significantly more influenced by amlodipine. Also in the process of therapy the drug significantly decreased the level of variation (more in the felodipine group), which is probably associated with decreased activity of sympathoadrenal system, due to renal protection effect of antihypertensive therapy.

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ СМАД У БОЛЬНЫХ ХБП НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩИХ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Сабилов М.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкентский государственный стоматологический институт. г. Ташкент, Узбекистан

Настоящее исследование подтвердило, что включение блокаторов кальциевых каналов в схему стандартной терапии АГ у больных ХБП оказывает выраженный гипотензивный эффект, что проявляется снижением средних, экстремальных показателей АД и показателей нагрузки давлением. При этом обнаружен достоверно более выраженный эффект фелодипина над амлодипином, возможно вследствие его способности стимулировать натрийурез, снижая степень вторичного гипералдостеронизма, и положительного влияния на внутриклубочковую гемодинамику. Включение в схему терапии ибандроната позволяет еще больше снизить уровень АД. На параметры variability АД достоверно больше влиял амлодипин. Также в процессе терапии достоверно снижался уровень ЧСС (больше в группе фелодипина), что, вероятно, связано со снижением активности симпатoadренальной системы вследствие нефропротективного эффекта гипотензивной терапии.

Хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциируется с выраженным нарушением гемодинамики—увеличением артериального давления

(АД), вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и частоты сердечных сокращений (ЧСС), вследствие активации симпа-

тоадrenalовой системы и развития ренальной анемии[1,2]. Суточный профиль артериального давления также претерпевает значительные изменения, включая снижение суточного индекса АД и ЧСС.

Цель работы. Оценить динамику суточного профиля АД и ЧСС у больных ХБП под влиянием терапии блокаторами медленных кальциевых каналов амлодипином и фелодипином, а также на фоне включения в схему терапии бисфосфоната ибандроната.

Материал и методы. В исследование были включены 254 человека, из которых 214 составили основную группу (группа ХБП) и 40 человек—группу сравнения. В основную группу вошли больные ХБП 3 стадии (рСКФ по креатинину 30–59 мл/мин/м²). Критерием включения больных в исследование кроме снижения рСКФ явилось наличие артериальной гипертензии. Этиологически в основной группе у 178 больных выставлен диагноз хронический гломерулонефрит, у 26 больных—хронический пиелонефрит, у остальных 10 больных этиологический диагноз не идентифицирован [3]. Критериями исключения являлись: наличие у больного сахарного диабета и других эндокринологических заболеваний, системные васкулиты, клапанные и врожденные поражения сердца, не синусовый водитель ритма (навязанный ритм, фибрилляция и трепетание предсердий, идиовентрикулярный ритм), опухолевые, острые инфекционные заболевания, заболевания центральной нервной системы и отказ больного от участия в исследовании.

Клиническая картина у больных ХБП включала классические симптомы: у 100 % больных отмечалась артериальная гипертензия, отеки—у 167 человек (78,04 %), кожный зуд и периферическая нейропатия—у 72 больных (33,64 %). Поражение нервной системы—энцефалопатия, тремор, мышечные судороги и импотенция отмечались у 115 больных (53,74 %), уменьшение мышечной массы и артропатии—у 53 (24,77 %). Поражение желудочно-кишечного тракта—тошнота, анорексия, панкреатит наблюдались у 119 больных (55,61 %), поражение сердечно-сосудистой системы—стенокардия, нарушения сердечного ритма, перикардит—у 160 больных (74,77 %), поражение системы крови—анемия и тромбоцитопатическая пурпура—у 172 больных (80,72 %). На момент включения в исследование все больные ХБП не менее 3-х месяцев принимали стандартную базисную терапию ХБП, хотя полного контроля АД не отмечалось [4, 5]. В процессе исследования для изучения влияния различных схем терапии на патогенетические аспекты нарушений при ХБП больные основной группы были рандомизированы на 3 терапевтические группы: группа А (65 больных), в которой в дополнение к базисной терапии применялся амлодипин в начальной дозе 5 мг/сутки, группа Ф (73 больных) с

использованием фелодипина в начальной дозе 5 мг в сутки и группа Ф + И (76 больных) с применением фелодипина в начальной дозе 5 мг в сутки и ибандроната натрия в дозе 150 мг в месяц (группы не различались по возрасту, рСКФ и АД). Дозы блокаторов медленных кальциевых каналов в процессе наблюдения титровались в зависимости от гипотензивного эффекта до максимальных доз 20 мг/сутки в два приема.

Проспективное исследование было проведено в течение 12 месяцев. На момент включения в исследование всем больным был документирован выставлен диагноз ХБП С3 на основании рСКФ, определенной по сывороточной концентрации креатинина с использованием формул СКД-EPI, 2009 г., в модификации 2011 г. (использовался online калькулятор на сайте <http://nefrosovvet.ru/>). При включении в исследование всем больным, помимо сывороточного уровня креатинина, определяли сывороточный уровень цистатина—универсального маркера функции почек и параллельным расчетом рСКФ по цистатину: СКФ = 90,63 × цистатин С – 1,192 (Hojs R et al. Clin Nephrol. 2008; 70 (1):10–7.).

Исследование включало в себя определение суточного профиля артериального давления и сердечного ритма исходно и через 12 месяцев терапии.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось на регистраторе «Кардиотехника 4000-АД» фирмы «Инкарт». Использовался осциллометрический метод регистрации АД. АД и ЧСС регистрировались каждые 15 минут в дневное время и каждые 30 минут—в ночное. По результатам первичной регистрации рассчитывались средние арифметические величины САД и ДАД и гемодинамического АД за сутки (САДср, ДАДср), за день (САДд, ДАДд) и за ночь (САДн, ДАДн), показатели вариабельности АД (варСАДд, варСАДн, варДАДд, варДАДн), показатели нагрузки давлением: индекс времени повышенного АД (ИВ САДд, ИВ САДн, ИВ ДАДд, ИВ ДАДн) при пограничном значении дневного АД 140/90 (САД/ДАД) и ночного 130/80, площади под кривой повышенного АД за дневной и ночной периоды и суточные индексы по САД и ДАД (степень ночного снижения АД) и определение типа суточного профиля АД, величина утреннего подъема АД (УП). По ЧСС также рассчитывались средние суточные, дневные и ночные показатели, вариабельность ЧСС и суточный индекс.

По окончании периода наблюдения все собранные данные заносились в сводные таблицы редактора Excel для проведения статистической обработки. Рассчитывались средняя арифметическая, стандартная ошибка средней, достоверность межгруппового различия определялась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных различий, а в случае множественных сравнений—с использованием поправки Бонферрони.



Качественные признаки оценивались по частоте встречаемости в группах с расчетом межгрупповых различий с использованием критерия Хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. Контрольное СМАД, проведенное у больных ХБП, продемонстрировало достоверное снижение среднего АД (как систолического, так и диастолического и среднего гемодинамического) в течение всего периода мониторинга (в целом за сутки, изолированное дневное и ночное) во всех группах терапии (табл.1). Относительная динамика АД была минимальной в группе А (срСАД–8,9%, срДАД–6,22% и срГАД–7,53%, рис.1). Фелодипин продемонстрировал достоверно более выраженный гипотензивный эффект (–14,23%, –10,61% и –12,22%, соответственно, $p<0,001$ достоверность различия с динамикой всех средних АД в группе А). Максимальный гипотензивный эффект был зафиксирован в группе Ф + И (–17,70%, –12,60% и –14,86%, соответственно,

$p<0,001$ достоверность различия относительной динамики всех средних АД с группами Ф и А).

Те же закономерности были характерны для максимальных и минимальных уровней АД (рис. 2): все экстремальные параметры достоверно снизились во всех группах, при этом эффект всех сравниваемых схем терапии был сопоставим по влиянию на максимальное дневное ДАД. Остальные показатели снижались более выражено под влиянием фелодипина по сравнению с амлодипином (кроме максимального ночного САД, для остальных показателей достоверность различия относительной динамики с группой А– $p<0,001$). Включение ибандроната достоверно усиливало эффект терапии (достоверность различия с группой Ф по минимальному дневному САД и ДАД– $p<0,05$, по максимальному ночному ДАД– $p<0,01$ и по минимальному ночному САД и ДАД и максимальному дневному САД, а также по всем показателям с группой А– $p<0,001$).

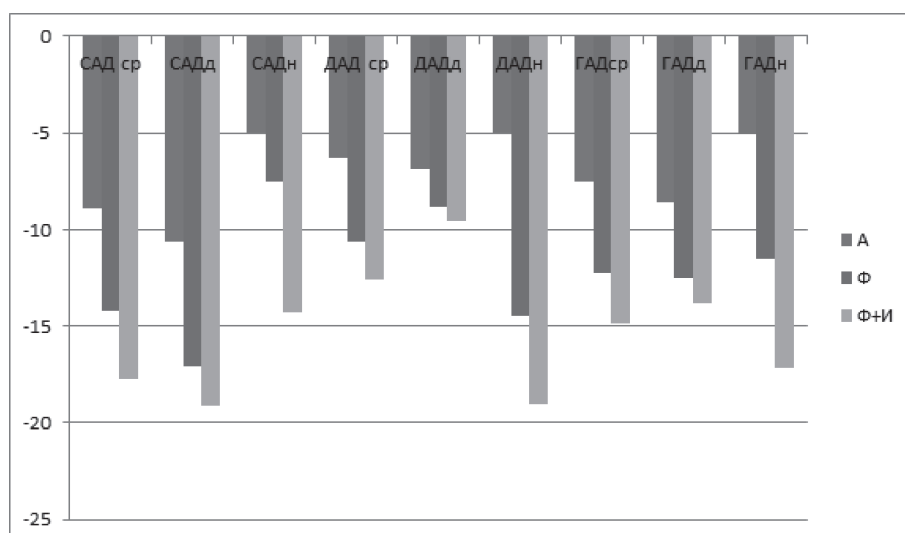


Рис. 1. Относительная динамика средних уровней АД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

срСАД	срСАДд	срСАДн	срДАД	срДАДд	срДАДн	срГАД	срГАДд	срГАДн
$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,01$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$
$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$
$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,001$	нд	$P<0,001$	$P<0,001$	$P<0,01$	$P<0,001$

Таблица 1

Динамика средних и крайних уровней АД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии
(в числителе – исходные данные, в знаменателе – в конце периода наблюдения).

	А	Ф	Ф±И	А-Ф	А-Ф±И	Ф-Ф±И
САД ср	173,08±2,91 157,55±2,61***	175,87±2,80 151,06±2,64***	175,23±1,57 144,27±1,68***	нд нд	нд $P<0,001$	нд нд
САДд	181,27±3,08 161,92±2,72***	185,23±2,94 153,84±2,70***	183,87±1,59 148,72±1,69***	нд нд	нд $P<0,01$	нд нд
САДн	156,69±3,37 148,81±3,17***	157,16±3,26 145,50±3,17***	157,96±2,03 135,38±2,09***	нд нд	нд $P<0,05$	нд нд
ДАД ср	109,46±1,87 102,30±1,58***	110,58±1,64 98,68±1,36***	111,43±1,33 97,31±1,31***	нд нд	нд $P<0,05$	нд нд
ДАДд	113,62±1,82 105,56±1,52***	113,80±1,55 103,69±1,42***	114,31±1,22 103,27±1,20***	нд нд	нд нд	нд нд

ДАДн	101,15±2,16 95,79±1,90***	104,13±2,02 88,65±1,60***	105,67±1,80 85,38±1,85***	нд P<0,05	нд P<0,001	нд нд
срГАД	130,67±1,65 120,72±1,43***	132,34±1,43 116,14±1,25***	132,70±1,10 112,96±1,13***	нд нд	нд P<0,001	нд нд
срГАДд	136,17±1,66 124,35±1,41***	137,61±1,41 120,41±1,28***	137,49±1,05 118,42±1,06***	нд нд	нд P<0,01	нд нд
срГАДн	119,67±1,94 113,46±1,74***	121,80±1,77 107,60±1,53***	123,10±1,40 102,04±1,49***	нд P<0,05	нд p<0,001	нд P<0,05
макс САДд	213,38±3,73 184,77±3,24***	216,37±3,43 180,62±3,25***	215,39±1,56 174,28±1,73***	нд нд	нд нд	нд нд
мин САДд	151,23±3,44 142,69±2,71***	155,82±3,23 130,21±2,68***	154,74±2,05 125,46±1,94***	нд p<0,01	нд P<0,001	нд нд
Макс САДн	176,31±3,72 162,54±3,52***	176,85±3,61 162,26±3,53***	177,57±1,98 151,32±2,16***	нд нд	нд нд	нд нд
МинСАДн	137,08±3,22 135,00±2,82*	137,95±3,12 129,79±2,96***	138,95±2,23 120,79±2,10***	нд нд	нд P<0,001	нд нд
МакДАДд	130,62±1,49 119,08±1,49***	130,55±1,24 117,74±1,44***	130,46±0,93 118,03±1,10***	нд нд	нд нд	нд нд
минДАДд	92,77±1,77 90,69±1,63**	95,21±1,73 88,77±1,58***	96,32±1,61 86,78±1,51***	нд нд	нд нд	нд нд
максДАДн	113,23±2,19 105,15±1,86***	115,96±1,91 97,74±1,59***	116,84±1,51 94,93±1,64***	нд p<0,01	нд P<0,001	нд нд
минДАДн	88,62±2,34 86,69±2,05**	91,16±2,19 78,36±1,72***	93,42±2,28 74,93±2,19***	нд p<0,01	нд P<0,001	нд нд

Примечание: достоверность различия с исходными данными: *—p<0,05, **—p<0,01, ***—p<0,001.

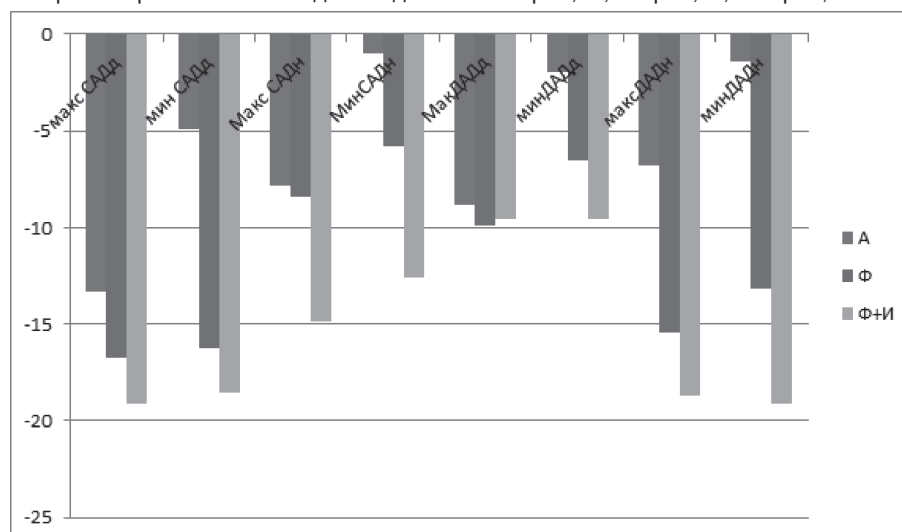


Рис. 2. Динамика экстремальных уровней АД при СМАД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

	макс. САДд	мин. САДд	макс САДн	мин САДн	макс ДАДд	мин ДАДд	макс ДАДн	мин ДАДн
А-Ф	P<0,001	P<0,001	нд	P<0,001	нд	P<0,001	P<0,001	P<0,001
А-Ф + И	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	нд	P<0,001	P<0,001	P<0,001
Ф-Ф + И	P<0,001	P<0,05	P<0,001	P<0,001	нд	P<0,05	P<0,01	P<0,001

Показатели вариабельности САД и ДАД в дневное и ночное время достоверно снизились под влиянием применяемой терапии с максимальным эффектом в группе амлодипина (табл.2): для САД относительная динамика дневной и ночной вариабельности в группе А—p<0,001 по сравнению

с группами Ф и Ф + И. для ДАД относительная динамика дневной вариабельности p<0,001 с группой Ф + И и p<0,01 с группой Ф, динамика ночной вариабельности—сопоставимая с группой Ф и p<0,05 с группой Ф + И (рис. 3).



Степень ночного снижения (СИ) САД достоверно и сопоставимо снижалось во всех терапевтических группах, а СИ ДАД снижался под влиянием амлодипина и увеличивался под влиянием фелодипина (группы Ф и Ф + И). В результате СИ ГАД достоверно снизился в группе А, увеличился в группе Ф + И и остался без изменений в группе Ф.

Такой показатель, как величина утреннего подъема АД (УП) для САД во всех группах терапии достоверно уменьшился, а для ДАД – уменьшился в группе А и увеличилась в группах Ф и Ф + И, то есть динамика УП закономерно схожа с динамикой СИ ГАД.

Таблица 2

Динамика показателей variability суточного АД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии (в числителе – исходные данные, в знаменателе – в конце периода наблюдения)

	А	Ф	Ф±И	А-Ф	А-Ф±И	Ф-Ф±И
вар САДд	$\frac{21.13 \pm 0.89}{14.90 \pm 0.80^{***}}$	$\frac{20.40 \pm 0.85}{17.50 \pm 0.83^{***}}$	$\frac{20.51 \pm 4.07}{17.09 \pm 4.49^{***}}$	нд нд	нд нд	нд нд
вар САДн	$\frac{17.00 \pm 0.68}{12.30 \pm 0.65^{***}}$	$\frac{16.87 \pm 0.63}{14.41 \pm 0.65^{***}}$	$\frac{16.70 \pm 3.75}{13.99 \pm 4.67^{***}}$	нд нд	нд нд	нд нд
вар ДАДд	$\frac{13.36 \pm 0.37}{9.78 \pm 0.37^{***}}$	$\frac{12.20 \pm 0.38}{10.10 \pm 0.35^{***}}$	$\frac{11.79 \pm 2.97}{10.88 \pm 3.28^{**}}$	нд нд	нд нд	нд нд
вар ДАДн	$\frac{10.88 \pm 0.46}{8.34 \pm 0.44^{***}}$	$\frac{10.95 \pm 0.46}{8.78 \pm 0.41^{***}}$	$\frac{10.43 \pm 4.19}{9.04 \pm 5.13^{**}}$	нд нд	нд нд	нд нд
СИ САД	$\frac{13.30 \pm 1.40}{7.81 \pm 1.49^{***}}$	$\frac{14.97 \pm 1.29}{5.13 \pm 1.49^{***}}$	$\frac{13.81 \pm 9.66}{8.70 \pm 15.57^{***}}$	нд нд	нд нд	нд нд
СИ ДАД	$\frac{11.16 \pm 1.02}{9.43 \pm 1.01^{***}}$	$\frac{8.71 \pm 1.00}{14.29 \pm 1.21^{***}}$	$\frac{7.74 \pm 12.93}{17.48 \pm 5.58^{***}}$	нд $P < 0.01$	нд $P < 0.001$	нд нд
СИ ГАД	$\frac{12.11 \pm 0.95}{8.76 \pm 0.94^{***}}$	$\frac{11.51 \pm 0.86}{10.55 \pm 0.95}$	$\frac{10.49 \pm 7.54}{13.89 \pm 5.80^{***}}$	нд нд	нд $P < 0.001$	нд $P < 0.05$
УП САД	$\frac{56.08 \pm 3.40}{42.54 \pm 2.78^{***}}$	$\frac{55.89 \pm 3.32}{46.71 \pm 2.86^{***}}$	$\frac{56.71 \pm 5.63}{43.88 \pm 5.74^{***}}$	нд нд	нд нд	нд нд
УП ДАД	$\frac{25.08 \pm 2.06}{21.38 \pm 1.74^{***}}$	$\frac{21.85 \pm 1.80}{26.03 \pm 1.89^{***}}$	$\frac{20.79 \pm 7.97}{28.95 \pm 6.19^{***}}$	нд нд	нд $p < 0.01$	нд нд

Примечание: достоверность различия с исходными данными: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

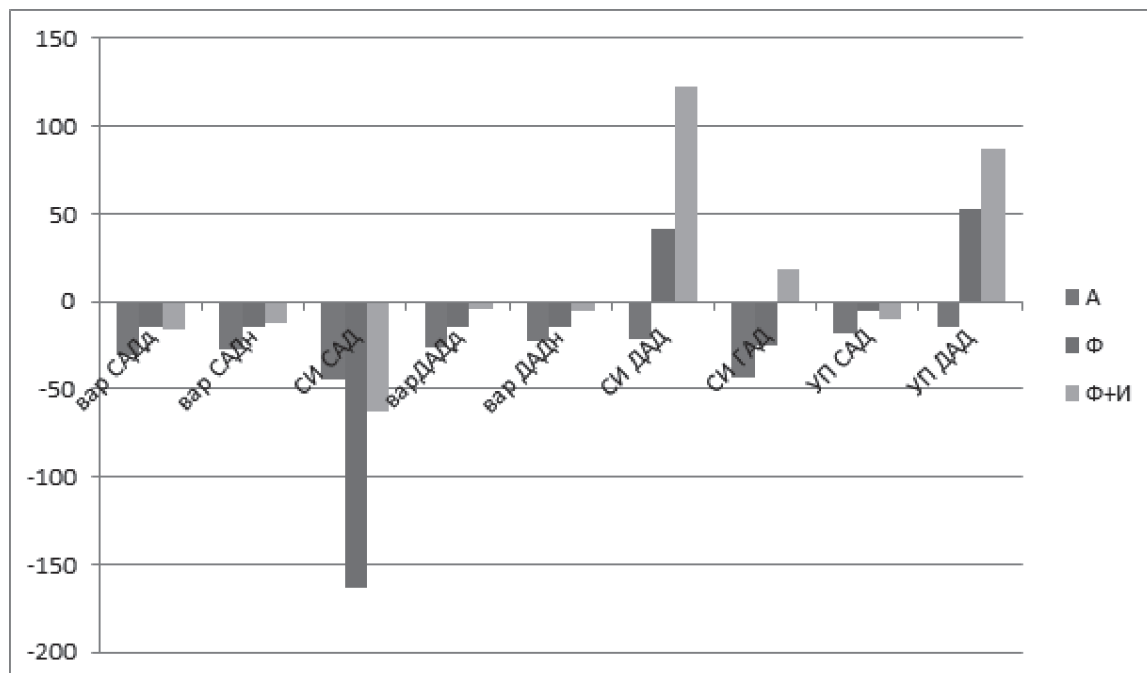


Рис. 3. Динамика параметров variability АД в процессе СМАД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

	вар САДд	вар САДн	СИ САД	варДАДд	вар ДАДн	СИ ДАД	СИ ГАД	УП САД	УП ДАД
А-Ф	P<0,001	P<0,001	нд	P<0,01	нд	нд	нд	нд	P<0,001
А-Ф + И	P<0,001	P<0,01	нд	P<0,001	P<0,05	нд	нд	нд	P<0,001
Ф-Ф + И	нд	нд	нд	P<0,05	нд	нд	нд	нд	нд

В исследовании изучали и частоту встречаемости различных типов суточного профиля АД (оценивался по СИ ГАД, рис.4). Как исходно, так и в конце периода наблюдения, группы не отличались по долям больных с различным типом суточного профиля. При этом в динамике в группе А отмечалось достоверное уменьшение доли dipper'ов в

пользу nightpicker'ов ($p<0,05$), а группе Ф + И – доли non-dipper'ов в пользу dipper'ов и overdipper'ов ($p<0,05$). В группе Ф достоверного изменения частотного распределения больных в течение периода наблюдения не отмечалось. Описанные изменения соответствуют выше описанной динамике СИ.

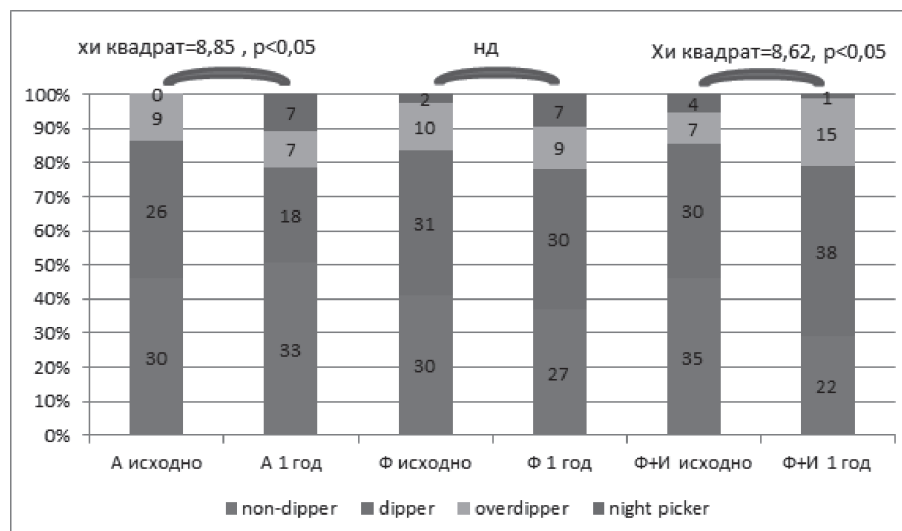


Рис. 4. Частотное распределение больных в группах терапии по типам суточного профиля АД и его динамика за период наблюдения

Таблица 3

Динамика показателей нагрузки давлением у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

	А	Ф	Ф±И	А-Ф	А-Ф±И	Ф-Ф±И
ИБ САДд	86.54±2.33 74.62±3.88***	90.75±1.95 64.38±3.85***	88.82±2.47 54.28±7.52***	нд нд	нд P<0.01	нд нд
ИБ САДн	81.54±3.52 70.00±4.72***	80.82±3.43 63.70±4.58***	80.59±4.21 48.36±9.41***	нд нд	нд P<0.01	нд нд
площ САДд	679.69±46.48 392.46±37.89***	738.90±44.90 313.70±32.83***	719.08±6.15 253.29±11.49***	нд нд	нд P<0.05	нд нд
площ САДн	177.69±20.64 126.46±17.93***	181.78±20.05 118.49±16.79***	186.97±10.61 74.08±16.55***	нд нд	нд нд	нд нд
ИБ ДАДд	81.54±2.93 78.08±3.53**	85.79±2.54 76.03±3.39***	87.99±2.37 75.00±4.20***	нд нд	нд нд	нд нд
ИБ ДАДн	78.85±3.81 76.15±4.12	84.25±2.91 64.38±4.28***	87.83±2.90 53.95±8.15***	нд нд	нд P<0.001	нд нд
площ ДАДд	396.62±25.73 272.62±20.00***	395.48±22.44 250.82±17.29***	398.55±5.18 239.47±6.66***	нд нд	нд нд	нд нд
площ ДАДн	181.54±15.20 141.08±12.77***	202.05±14.70 95.75±9.39***	212.11±6.62 77.89±11.62***	нд P<0.05	нд P<0.001	нд нд

Примечание: достоверность различия с исходными данными: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

Показатели нагрузки давлением: ИВ и площадь под кривой повышенного АД (САД, ДАД, в дневное и ночное время, табл. 3) в процессе терапии

достоверно снижались во всех терапевтических группах с максимальным эффектом в группе Ф + И (рис. 5). Эффект амлодипина был минимальным.

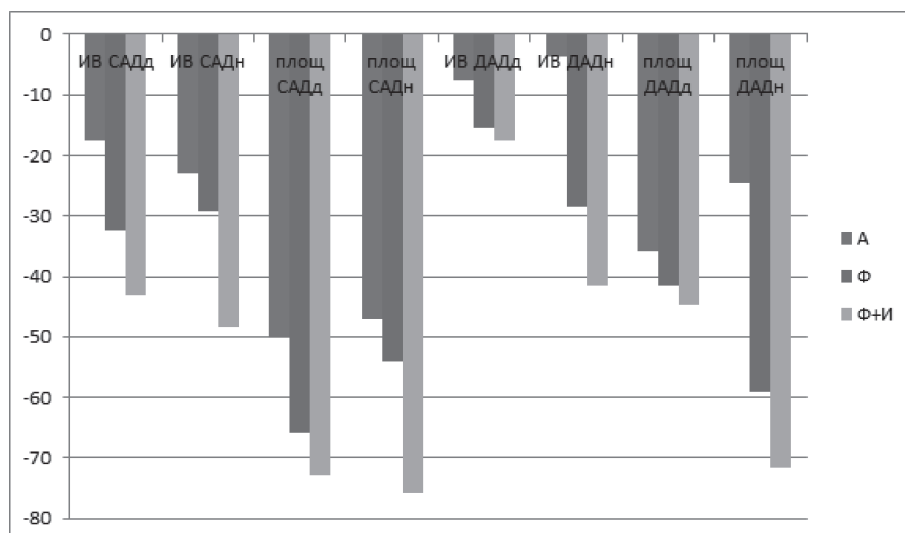


Рис. 5. Динамика показателей нагрузки давлением по результатам СМАД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

	ИВ САДд	ИВ САДн	площ САДд	площ САДн	ИВ ДАДд	ИВ ДАДн	площ ДАДд	площ ДАДн
А-Ф	P<0,05	нд	P<0,001	нд	нд	P<0,001	нд	P<0,001
А-Ф + И	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,05	P<0,001	P<0,01	P<0,001
Ф-Ф + И	нд	P<0,05	нд	P<0,001	нд	нд	нд	P<0,01

Также по результатам СМАД оценивалась динамика ЧСС (табл. 4): во всех группах отмечается снижение ЧСС в течение всех суток с максимальным эффектом в группе Ф ($p<0,001$ различие относительной динамики с группами Ф + И и А в течение всех суток, рис. 6). Вариабельность ЧСС также снижалась в течение всех суток, однако максимальный эффект отмечался в группе А ($p<0,01$ с группой Ф + И для дневной и ночной ва-

риабельности ЧСС и $p<0,05$ с группой Ф для дневной вариабельности ЧСС). Суточный индекс ЧСС практически не изменился во всех терапевтических группах (хотя достигнута статистическая значимость в динамике в группах А (уменьшение СИ) и Ф (увеличение СИ), клинически значимого изменения не наблюдалось (относительная динамика менее 3%).

Таблица 4

Динамика показателей ЧСС у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

	А	Ф	Ф+И	А-Ф	А-Ф+И	Ф-Ф+И
ЧСС ср	93.14 ± 0.80 $88.60 \pm 0.74^{***}$	92.80 ± 0.75 $85.59 \pm 0.73^{***}$	92.82 ± 0.78 $89.57 \pm 0.98^{***}$	нд P<0,05	нд нд	нд P<0,01
ЧССд	95.47 ± 0.90 $90.36 \pm 0.82^{***}$	95.09 ± 0.85 $88.26 \pm 0.83^{***}$	95.14 ± 0.86 $91.80 \pm 1.06^{***}$	нд нд	нд нд	нд P<0,05
ЧССн	88.48 ± 0.74 $85.08 \pm 0.75^{***}$	88.22 ± 0.69 $80.24 \pm 0.72^{***}$	88.19 ± 0.76 $85.13 \pm 0.96^{***}$	нд P<0,001	нд нд	нд P<0,001
СИ ЧСС	1.08 ± 0.01 $1.06 \pm 0.01^{***}$	1.08 ± 0.01 $1.10 \pm 0.01^{***}$	1.08 ± 0.64 1.08 ± 0.66	нд P<0,01	нд нд	нд нд
вар ЧССд	12.51 ± 0.56 $10.60 \pm 0.59^{***}$	12.52 ± 0.52 $11.15 \pm 0.44^{***}$	12.47 ± 4.02 $11.56 \pm 4.17^{***}$	нд нд	нд нд	нд нд
вар ЧССн	10.95 ± 0.57 $9.48 \pm 0.54^{***}$	10.98 ± 0.54 $9.39 \pm 0.46^{***}$	10.82 ± 4.75 $10.24 \pm 4.92^{**}$	нд нд	нд нд	нд нд

Примечание: достоверность различия с исходными данными: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

На рис. 7 представлены суточные кривые САД и ДАД в динамике во всех группах терапии. Как видно, во всех группах наблюдения в течение всех суток САД и ДАД достоверно снижались. Исходно уровни САД и ДАД не различались между груп-

пами терапии. К концу наблюдения САД в группе Ф + И оказался достоверно выше, чем в группе А. САД в группе Ф заняло среднее положение между группами, без значимых отличий с группами А и Ф + И.

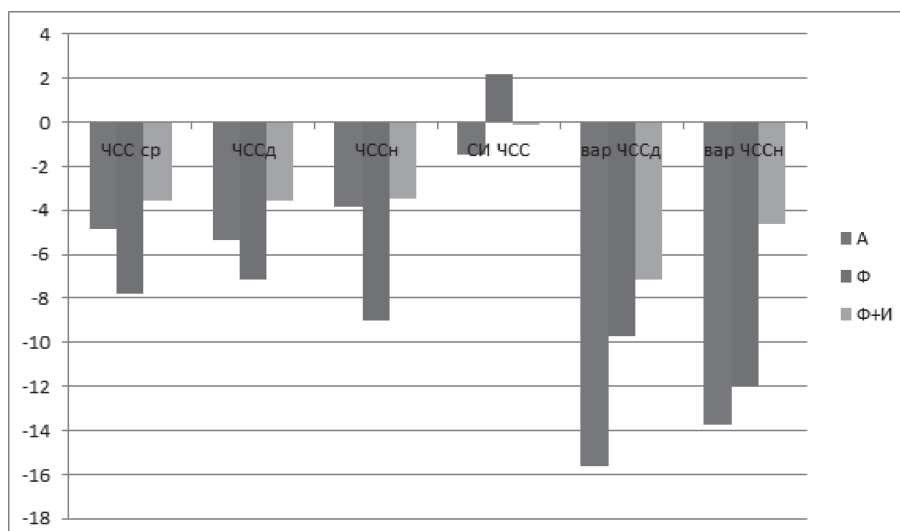
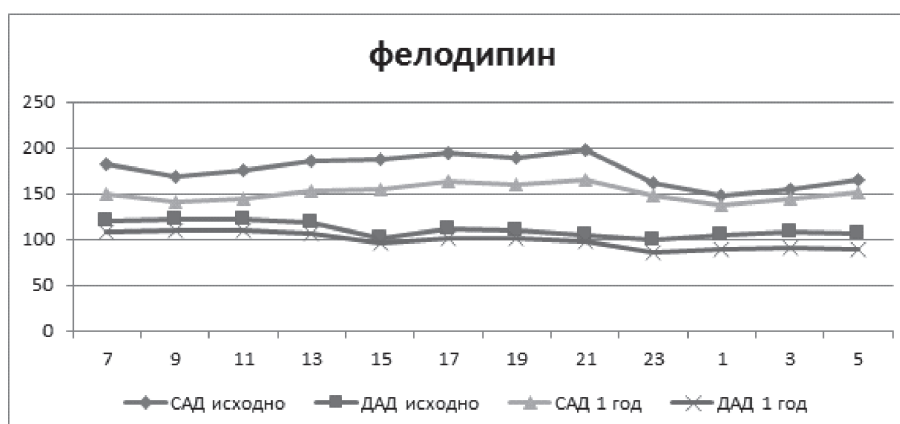
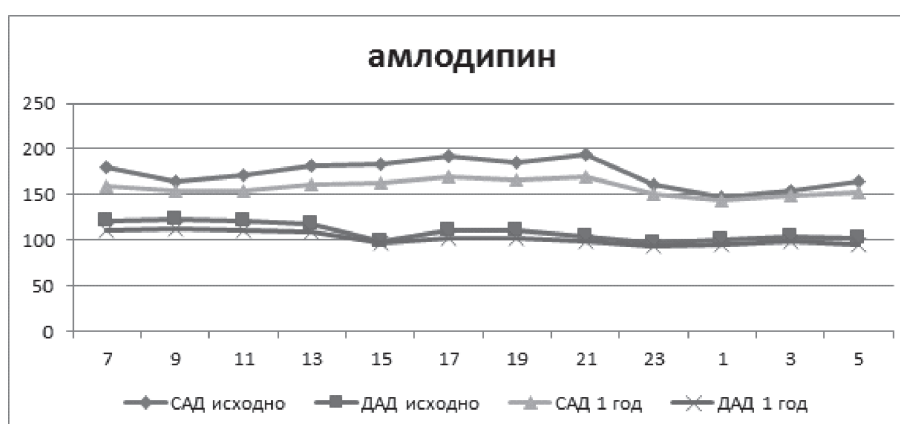


Рис. 6. Динамика показателей ЧСС в процессе СМАД у больных ХБП в зависимости от применяемой терапии

	ЧСС ср	ЧССд	ЧССн	СИ ЧСС	вар ЧССд	вар ЧССн
А-Ф	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,05	нд
А-Ф + И	P<0,05	P<0,01	нд	P<0,001	P<0,01	P<0,01
Ф-Ф + И	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001	нд	нд



фелодипин+ибандронат

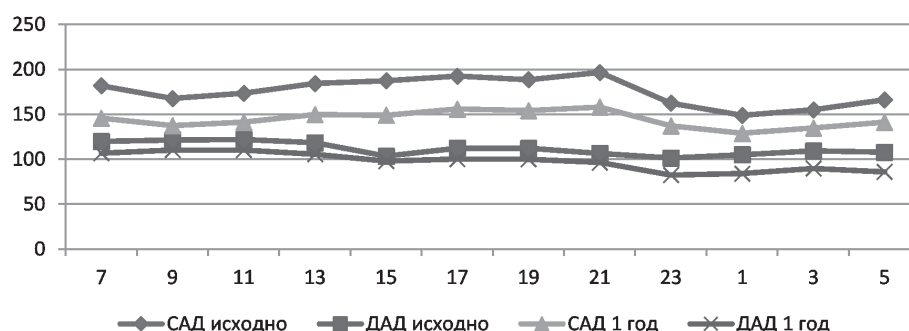


Рис. 7. Изменение суточного профиля АД в зависимости от применяемой терапии

Таблица достоверности различия показателей между группами и с исходными данными.

САД	7	9	11	13	15	17	19	21	23	1	3	5
А-Ф	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
А-Ф + И	*	**	**	**	**	**	*	нд	**	***	**	нд
Ф-Ф + И	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	*	нд	нд	нд
с исх												
А	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Ф	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Ф + И	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
ДАД												
А-Ф	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
А-Ф + И	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Ф-Ф + И	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
с исх												
А	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Ф	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
Ф + И	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***

Примечание: *— $p < 0,05$, **— $p < 0,01$, ***— $p < 0,001$. Исходно межгрупповые различия показателей—нд.

Заключение. Таким образом, настоящее исследование подтвердило, что включение блокаторов кальциевых каналов в схему стандартной терапии АГ у больных ХБП оказывает выраженный гипотензивный эффект, что проявляется снижением средних, экстремальных показателей АД и показателей нагрузки давлением. При этом обнаружен достоверно более выраженный эффект фелодипина над амлодипином, возможно вследствие его способности стимулировать натрийурез, снижая степень вторичного гиперальдостеронизма, и положительного влияния на внутриклубочковую гемодинамику[6]. Включение в схему терапии ибандроната позволяет еще больше снизить уровень АД. На параметры вариабельности АД достоверно больше влиял амлодипин. Также в процессе терапии достоверно снижался уровень ЧСС (больше в группе фелодипина), что, вероятно, связано со снижением активности симпатoadренальной системы вследствие нефропротективного эффекта гипотензивной терапии [7].

ВЫВОД

Блокаторы кальциевых каналов у больных ХБП позволяют значительно снизить АД и ЧСС (в большей степени фелодипин: срСАД—14,23 % против—8,90 % в группе А, срДАД—10,61 % против—6,33 %, срЧСС—7,76 % против—4,86 %, $p < 0,001$ различия относительной динамики между группами А и Ф), а также вариабельность АД (в большей степени амлодипин: варСАДд—30,45 % против—15,25 %, варСАДн—27,22 % против—14,32 %, $p < 0,001$, варДАДд—26,34 % против—15,20 %, $p < 0,05$). Дополнительное включение в терапию ибандроната усиливает гипотензивный эффект фелодипина (срСАД—17,70 %, ср ДАД—12,60 %, $p < 0,001$ различия относительной динамики с группами А и Ф).



ЛИТЕРАТУРА

1. Яркова В.Г., Жмуров В.А., Малишевский М.В. и др. Показатели центральной гемодинамики у больных эссенциальной и почечной гипертензией//Нефрология, 2006, т 10, № 4, с. 37–42.
2. Lutsey P., Alonso A., Michos E. et al. Serum magnesium, phosphorus and calcium are associated with risk to incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study//M j Clin Nutr, 2014, v 100, N 3, p 756–764
3. Wong ND, Teng W.; Abrahamson D, Willner R, Henein N., Franklin S.S.; Kashyap M.L., Rosenzweig B., Kukes G., Detrano/R.C. Noninvasive tracking of coronary atherosclerosis by electron beam computed tomography: rationale and design of the Felodipine/Am J Cardiol 1995;76:1239–42
4. MacKinnon M., Shurraw S., Akban A. et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and ace inhibitor in proteinuric renal disease. A Systematic review of the efficacy and safety data//Am J Kidney Dis, 2006, v 48, p 8–20
5. Pool J., Schmeder R., Azzi M. et al. Aliskiren, an orally effective rennin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan//Am J Hypertens, 2007, v 20, p 11–20
6. Liu L. Zhang Y., Liu G., Li W.; Zhang X.; Zanchetti/ The Felodipine Event Reduction (FEVER/J Hypertens 2005;23:2157–72
7. W. Zhu, T. Li, C. Ni, H. Liu, L. Fang, M. Shang, T. Kikkawa, H. Katoh, M. Yamamoto/Comparative Study of Barnidipine and Felodipine in Chinese Patients with Essential Hypertension/Journal of International Medical Research August 2006 vol. 34 no. 4 406–412.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СТЕНТОВ ПРИ ЧКВ У БОЛЬНЫХ ИБСФОЗИЛОВ Х.Г.¹, КУРБОНОВ А.С.², ЮДАШОВ Б.А.³¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан²«Шахрисабзская районная медицинская организация», г. Шахрисабз, Узбекистан.³«Андижанский областной многопрофильный медицинский центр», г. Андижан, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛАГИ БОР БЕМОЛЛАРДА ТЕРИ ОРКАЛИ АРАЛАШУВИДА ТУРЛИ ХИЛ
СТЕНТЛАРНИ ҚУЛЛАНИШИНИ ЯҚИН ВА УЗОҚ ДАВРИДАГИ НАТИЖАЛАРИФозилов Х.Г.¹, Курбанов А.С.², Юлдашов Б.А.³¹АЖ «Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази», Тошкент, Узбекистон²«Шахрисабз туман тиббиёт бирлашмаси», Шахрисабз, Узбекистон.³«Андижон вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази», Андижон, Узбекистон.

Бизнинг ретроспектив текширувимизга ЮИК билан оғриган 100 нафар бемор киритилган бўлиб, уларга 2010 йил декабрдан 2012 йил декабрь давомида оддий металллик ва дори қопламали стентлар қўлланилиши билан тери орқали коронар аралашув амалиёти ўтказилган. Беморлар имплантацияланган стентлар турига қараб 2 гуруҳга ажратилган: 1 гуруҳни оддий металллик стентлар қўлланилган беморлар, 2 гуруҳни эса дори қопламали стентлар имплантация қилинган беморлар ташкил қилган. 1 гуруҳни катта кардиологик асоратларсиз 48 дан 60 ойгача бўлган кузатувда тирик қолиш кўрсаткичи 67.6% ни (23), 2-гуруҳда эса 92.1% ни (35) ташкил қилган ($P=0.063$; $\chi=3.446$). Икки гуруҳ беморлари ўртасидаги статистик ишонччилик фарқ қайта реваскуляризация частотасига қараб аниқланган ва биринчи гуруҳда 23.5% (8) ва иккинчи гуруҳда 2.6% ни (1) ташкил қилган ($P=0.045$; $\chi=4.019$). Узоқ даврдаги тирик қолиш кўрсаткичи гуруҳларда қуйидагича ташкил топган 94% (32) 1 гуруҳда ва 100% (38) 2 гуруҳда ($P=0.991$; $\chi=0.000$).

SUMMARY

IMMEDIATELY AND LONG-TERM RESULTS OF PCI WITH APPLICATION BARE METAL STENTS AND
DRUG ELUTING STENTS AT PATIENTS CORONARY HEART DISEASEFozilov H.G.¹, Kurbanov A.S.², Yuldashov B.A.³¹AO «Republican Specialised Center of Cardiology», Tashkent, Uzbekiston,²«Shahrisabz District Medical Organization», Shahrisabz, Uzbekiston.³«Andigan Regional Multifield Medical Center», Andigan, Uzbekiston.

In our retrospective study included 100 patients with ischemic heart disease, who in the period from December 2010 to December 2012 were performed percutaneous coronary intervention using a simple metal stents and drug-eluting stents. Patients depending on the type of implanted stent were divided into 2 groups: 1 group consisted of patients who have used a simple metal stents, and 2 group—patients who have used drug-eluting stents. MACE-free survival in the observation periods of 48 to 60 months in group 1 was 67.6% (23), and in the 2nd—92.1% (35) ($p=0.063$; $\chi=3.446$). Statistically significant difference between the two treatment groups was found for repeat revascularization rate of 23.5% (8) and 2.6% (1) ($P=0.045$; $\chi=4.019$) in the 1st and 2nd groups, respectively. Overall survival in the long term in the 1st and 2nd groups of patients was 94% (32) and 100% (38) respectively ($P=0.991$; $\chi=0.000$).

РЕЗЮМЕ

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СЕН-
ТОВ ПРИ ЧКВ У БОЛЬНЫХ ИБС.Фозилов Х.Г.¹, Курбанов А.С.², Юлдашов Б.А.³¹АО Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан²«Шахрисабзская районная медицинская организация», г. Шахрисабз, Узбекистан.³«Андижанский областной многопрофильный медицинский центр», г. Андижан, Узбекистан

В наше ретроспективное исследование включены 100 больных ИБС, у которых за период с декабря 2010 по декабрь 2012 года были выполнены чрескожные коронарные вмешательства с применением как простых металлических стентов, так и стентов с лекарственным покрытием. Пациенты в зависимости от типа имплантируемого стента были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные, у которых применялись простые металлические стенты, а 2 группу—больные, у которых применялись стенты с лекарственным покрытием. Выживаемость без БКО в сроки наблюдения от 48 до 60 месяцев в 1-й группе составила 67,6% (23), а во 2-й—92,1% (35) ($P=0.063$; $\chi=3.446$). Статистически достоверная разница между двумя группами больных была выявлена по частоте повторной реваскуляризации 23,5% (8) и в 2,6% (1) ($P=0.045$; $\chi=4.019$) в 1-й и 2-й группах соответственно. Общая выживаемость в отдаленном периоде в 1-й и 2-й группах больных составила 94% (32) и 100% (38) ($P=0.991$; $\chi=0.000$).

Чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) заняли прочное место в реваскуляризационной терапии ишемической болезни сердца (ИБС). Внедрение стентов с лекарственным покрытием наряду с появлением новых видов дезагрегантов позволили чрескожным коронарным вмешательствам стать достойной альтернативой операциям аортокоронарного шунтирования. Применение стентов с лекарственным покрытием, при коронарной ангиопластике по сравнению со стентами без лекарственного покрытия позволяет значительно снизить частоту развития рестеноза стента, что было продемонстрировано в исследованиях RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS[1].

Однако в ряде исследований, посвященных оценке отдаленных результатов ЧКВ при применении стентов с лекарственным покрытием (СЛП) по сравнению с простыми металлическими стентами (ПМС), по таким конечным точкам, как инфаркт миокарда и летальность, не было выявлено достоверной разницы [2]. В связи с этим исследование непосредственных и отдаленных результатов ЧКВ с применением различных типов стентов представляют особый научно-практический интерес.

Цель исследования. Проведение анализа непосредственных и отдаленных результатов ЧКВ с применением стентов с лекарственным покрытием и простых металлических стентов у больных ИБС.

Материал и методы. В наше ретроспективное исследование включены 100 больных ИБС, у которых за период с декабря 2010 по декабрь 2012 года были выполнены чрескожные коронарные вмешательства с применением как ПМС стентов, так и СЛП. Пациенты в зависимости от типа имплантируемого стента были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные, у которых применялись простые металлические стенты, а 2 группу – больные, у которых применялись стенты с лекарственным покрытием. Конечными точками в нашем исследовании были приняты развитие летального исхода, острого инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации. Изучение первичных конечных точек проводилось методом анкетирования больных или их родственников. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с вычислением среднего арифметического (М), стандартной ошибки среднего арифметического (m). Значимость различий определяли согласно критерию t Стьюдента. Для анализа достоверности различий между качественными показателями использовался критерий χ^2 . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=100)

Показатели	1-группа (50) ПМС n (%)	2-группа (50) СЛП n (%)	P; χ^2
Количество больных	50 (100,0)	50 (100,0 %)	
Мужской пол	43 (86,0)	41 (82,0)	P=0,990 $\chi^2=0,000$
Женский пол	7 (14,0)	9 (18,0)	P=0,845 $\chi^2=0,038$
Возраст	57,6 $\pm$ 11,4	55,2 $\pm$ 8,2	P=0,230
Артериальная гипертензия	31 (62,0)	34 (68,0)	P=0,896 $\chi^2=0,017$
Гиперлипидемия	14 (28,0)	18 (36,0)	P=0,680 $\chi^2=0,170$
Ожирение	11 (22,0)	12 (24,0)	P=0,966 $\chi^2=0,002$
Сахарный диабет	2 (4,0)	11 (22,0)	P=0,039 $\chi^2=4,243$

Как следует из приведенных в табл. №1 данных, больные обеих групп не имели статистически достоверной разницы по возрасту и полу. Также группы больных не имели статистически достоверной разницы по таким факторам риска, как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение. Только по встречаемости сахарного диабета в группах больных наблюдалась статистически достоверная разница ($p \leq 0,039$; $\chi^2=4,243$). Данная

разница объясняется тем, у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа мы стремились имплантировать стенты с лекарственным покрытием, так как сахарный диабет 2 типа рассматривался, как предиктор развития рестеноза стента.

В табл.е № 2 представлены распределения больных в зависимости от клинической формы ИБС.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от клинической формы ИБС в исследуемых группах (n=100)

ФОРМА ИБС	1-группа n (%)	2-группа n (%)	P; χ^2
Прогрессирующая стенокардия напряжения	4 (8,0)	4 (8,0)	P=0,715; $\chi^2=0,315$
Острый инфаркт миокарда	20 (32)	7 (14)	P=0,04; $\chi^2=4,055$
Стенокардия напряжения III ФК (CCS)	21 (42,0)	25 (50,0)	P=0,757; $\chi^2=0,096$
Стенокардия напряжения II ФК (CCS)	5 (22,0)	14 (24,0)	P=0,754; $\chi^2=0,098$



Как следует из представленных в табл. №2 данных, в 1-й группе больных по сравнению со 2-й группой статистически достоверно было больше больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) ($P=0,044$; $\chi^2=4,055$).

Распределение больных в зависимости от количества пораженных артерий представлены в табл. №3.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от количества пораженных артерий

Количество пораженных сосудов	1-группа n 50 (%)	2-группа n 50 (%)	P; χ^2
Однососудистое поражение	23 (46)	38 (76)	$P=0.175$; $\chi^2=1.842$
Двухсосудистое поражение	20 (40)	12 (24)	$P=0.303$; $\chi^2=1.060$
Трехсосудистое поражение	7 (14)	0	$P=0.03$; $\chi^2=4.715$

При проведении анализа данных коронарографии в 1 группе больных достоверно чаще встречалось трехсосудистое поражение коронарного русла по сравнению со 2 группой ($P=0,03$; $\chi=4.715$).

В 1 группе больных всего было имплантировано 74 стента, а во 2 группе было имплантировано

63 стента. В 1 группе диаметр стента варьировал от 2,75 до 4 мм, а длина от 11 до 28 мм во 2 группе диаметр стента колебался от 2,5 до 4,0 мм, а длина от 8 до 38 мм. В табл. 4 представлены количество имплантированных стентов в обеих группах больных и их средние размеры.

Таблица 4

Количество и средние размеры имплантированных стентов

Размеры стентов	1 группа (n=74)	2 группа (n=63)	P
Диаметр	3,4±0,69	3,17±0,44	0,024*
Длина	20,8±4,9	18,5±6,2	0,017

Как следует из табл. 4 в 1 группе, имелась достоверная статистическая разница как по диаметру стента, так и по длине стента по сравнению со 2 группой больных. При имплантации ПМС мы учитывали, что малый диаметр сосуда и диффузные стенозы являются предикторами развития рестеноза стента.

Результаты. При анализе непосредственных результатов ЧКВ у больных 1-й и 2-й групп частота ангиографического успеха составила 96% (48) и 98% (49) соответственно. В 1 группе больных в одном случае не удалось реканализировать хроническую окклюзию ПМЖВ, а во втором случае после стентирования развился феномен «no-reflow». Во 2 группе больных в одном случае не удалось реканализировать хроническую окклюзию ПМЖВ. Клинический успех (снижение частоты ангинозных приступов) наблюдался в 98,0% (49) случаев в обеих группах больных. Частота развития осложнений в 1 группе больных соста-

вила 4% (2); в одном случае развился феномен «no-reflow» и еще в одном случае развилась подкожная гематома в области пункции бедренной артерии. В обоих случаях проведена консервативная терапия. Во 2-группе больных осложнения развились в 2,0% (1) случаев; у одного больного развилась выраженная брадикардия, которая купировалась медикаментозными средствами. Частота развития первичных конечных точек на госпитальном этапе равнялась 0 в обеих группах больных.

Таким образом, клиническая эффективность ЧКВ у больных в 1 и 2 группах больных составила 96 и 98%, а частота осложнений при его проведении—4 и 2% соответственно, при этом не было выявлено статистически достоверной разницы между двумя группами больных.

Отдаленные результаты при (от 48 до 60 месяцев) были изучены у 34 (68%) и 38 (76%) больных в 1 и во 2 группах больных соответственно.

Таблица 5

Отдаленные результаты ЧКВ в группах больных

Конечные точки	1-группа (n=34)	2-группа (n=38)	P
Летальный исход n (%)	2 (5,9%)	1 (2,6)	$P=0,450$; $\chi^2=0,571$
Инфаркт миокарда n (%)	1 (2,9%)	1 (2,6)	$P=0,522$; $\chi^2=0,410$
Повторная реваскуляризация n (%)	8 (23,5)	1 (2,6)	$P=0,045$; $\chi^2=4,019$
Всего БКО n (%)	11 (32,4%)	3 (7,9)	$P=0,063$; $\chi^2=3,446$

Как следует из приведенных в табл. 5 данных, общая частота развития БКО в 1 группе составила 32,4% (11) и 7,9% (3) случаев во 2 группе больных, однако данная разница не была статисти-

чески значимой ($P=0,311$; $\chi^2=1,025$). Летальный исход имел место у больных 1 группы в 5,9% (2) случаев, а у больных 2 группы в 2,6% (1) случаев, острый инфаркт миокарда имел место в 2,9% (1)

и 2,6% (1) случаев, повторная реваскуляризация была выполнена в 23,5% (8) и в 2,6% (1) случаев в 1 и 2 группах больных соответственно. Причиной летального исхода у больных 1 группы в 1 случае был инсульт; во втором истинную причину летального исхода установить не удалось, а во 2 группе больных—внезапная смерть. Выживаемость без БКО в сроки наблюдения от 48 до 60 месяцев в 1 группе составила 67,6% (23), а во 2—92,1% (35) ($P=0,063$; $\chi^2=3,446$). Статистически достоверная разница между двумя группами больных была выявлена по частоте повторной реваскуляризации 23,5% (8) и в 2,6% (1) ($P=0,045$; $\chi^2=4,019$) в 1 и 2 группах соответственно. Детальный анализ больных подвергнутых повторной реваскуляризации показал, что у 6 больных 1 группе имело место трехсосудистое поражение, у двух—двухсосудистое поражение коронарного русла. У больных с двухсосудистым поражением коронарного русла было выполнено ЧКВ. У больных с трехсосудистым поражением в 3 случаях выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) и еще в 3 случаях ЧКВ.

Так как в 1 группе больных преобладали больные с ОИМ по сравнению со 2 ($P=0,044$; $\chi^2=4,055$). У больных ОИМ при проведении ЧКВ мы ограничивались вмешательством только на инфаркт-зависимой коронарной артерии.

Частота повторной реваскуляризации у больных 1 группы была обусловлена более тяжелым состоянием пациентов (преобладали больные с инфарктом миокарда и с трехсосудистым поражением коронарного русла) и ограничением вмешательства только на симптом-зависимой коронарной артерии. В целом выживаемость в отдаленном периоде в 1 и 2 группах больных составила 94% (32) и 97,4% (37) ($P=0,991$; $\chi^2=0,000$).

Обсуждение. Необходимость длительной дезагрегантной терапии и высокая стоимость СЛП по сравнению с ПМС являются «ахиллесовой пятой» данных имплантатов. Кроме того, не все пациенты придерживаются длительной двойной дезагрегантной терапии в силу различных причин, а, как известно, прекращение приема дезагрегантов резко повышает вероятность развития тромбоза стента. Поэтому, в нашем исследовании мы изучили непосредственные и отдаленные результаты применения ПМС и СЛП с учетом значимых факторов риска развития рестеноза, а именно сахарного диабета, диаметра сосуда и длины стентов. С этой целью пациенты были разделены на две группы: 1 группу составили больные, у которых применялись простые металлические стенты, а 2 группу больные у которых использовались стенты с лекарственным покрытием. По клиническим показателям группы имели статистически достоверную разницу только по сахарному диабету 2 типа ($p\leq 0,039$; $\chi^2=4,243$). Данная разница объясняется тем, что сахарный диабет 2 типа является пред-

ктором развития рестеноза стента и при чрескожных коронарных вмешательствах у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа мы всегда стремились имплантировать стенты с лекарственным покрытием.

При распределении больных, в зависимости от клинической формы ИБС в нашем исследовании в 1-й группе больных по сравнению со 2-й группой статистически достоверно было больше больных с острым инфарктом миокарда ($P=0,044$; $\chi^2=4,055$).

Применение стентов с лекарственным покрытием, при коронарной ангиопластике по сравнению со стентами без лекарственного покрытия позволяет значительно снизить частоту развития рестеноза стента, что было продемонстрировано в исследованиях RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS. Однако в ряде исследований, посвященных оценке отдаленных результатов ЧКВ при применении стентов с лекарственным покрытием (СЛП) по сравнению с простыми металлическими стентами (ПМС), по таким конечным точкам, как инфаркт миокарда и летальность, не было выявлено достоверной разницы. Spaulding et al. оценивали результаты лечения 1 748 пациентов в 4 исследованиях с использованием показателя 4-летней выживаемости в качестве главной конечной точки и не нашли различий между 2 группами: 93,3% в группе СЛП и 94,6%—ПМС (HR смерти 1,24, 95% CI 0,84—1,83; $p=0,28$). Показатель летальности или инфаркта в любом виде также был примерно одинаков: 11,6% для группы СЛП и 10,5%—ПМС ($p=0,48$) [2].

При более масштабном анализе результатов 14 исследований с участием 4 958 пациентов Kastrati et al. также использовали в качестве конечной точки летальность в течение среднего срока наблюдения от 12,1 до 58,9 месяцев. Они также не нашли различий по показателю частоты случаев смерти или по комбинированной конечной точке, учитывающей случаи смерти или инфаркта миокарда. Следует отметить, что при использовании комбинированной конечной точки по показателям смерти, инфаркта или повторного вмешательства исходы в группе СЛП выглядели значительно лучше (HR 0,43, 95% CI 0,34—0,54) [3].

В нашей работе при анализе непосредственных результатов клиническая эффективность ЧКВ у больных в 1 и 2 группах больных составила 96% (48) и 98% (49), а частота осложнений—4% (2) и 2% (1) соответственно, но статистически достоверной разницы по этим показателям выявлено не было. Таким образом, на основе анализа непосредственных результатов и данных мировой литературы становится очевидным, что клиническая эффективность стентов на госпитальном этапе не зависит от типа имплантируемых стентов.

В отдаленные сроки наблюдения общая частота развития БКО в 1-й группе составила 32,4%



(11) и 7,9% (3) случаев во 2-й группе больных, однако данная разница была статистически незначимой ($P=0,311$, $\chi^2=1,025$). Летальный исход имел место у больных 1-й группы в 5,9% (2) случаев, а у больных 2-й группы в 2,6% (1) случаев, острый инфаркт миокарда имел место в 2,9% (1) и 2,6% (1) случаев, повторная реваскуляризация была выполнена в 23,5% (8) и в 2,6% (1) случаев в 1 и 2 группах соответственно. Причиной летального исхода у больных 1-й группы в 1 случае был инсульт; во втором истинную причину летального исхода установить не удалось, а во 2 группе больных – внезапная смерть. Выживаемость без БКО в сроки наблюдения от 48 до 60 месяцев в 1 группе составила 67,6% (23), а во 2-й – 92,1% (35) ($P=0,063$; $\chi^2=3,446$). Статистически достоверная разница между двумя группами больных была выявлена по частоте повторной реваскуляризации 23,5% (8) и в 2,6% (1) ($P=0,045$; $\chi^2=4,019$) в 1 и 2 группах соответственно. Детальный анализ больных подвергнутых повторной реваскуляризации в 1 группе больных показал, что у 6 больных имело место 3-сосудистое поражение, у двух – двухсосудистое поражение коронарного русла. У больных с двухсосудистым поражением коронарного русла в двух случаях выполнено ЧКВ. У больных с трехсосудистым поражением в трех случаях выполнено АКШ и еще в трех случаях ЧКВ.

Таким образом, частота повторной реваскуляризации у больных 1 группы была обусловлена преобладанием больных с ОИМ, трехсосудистым поражением коронарного русла, у которых мы ограничивались проведением вмешательства на инфаркт-зависимой артерии. Полученный нами результат свидетельствует о необходимости до-

стижения полной реваскуляризации коронарного русла. В целом выживаемость в отдаленном периоде в 1 и 2 группах больных составила 94% (32) и 100% (38) ($P=0,991$; $\chi^2=0,000$).

Заключение. 1. Таким образом, на основе проведенного нами исследования становится очевидным, что клиническая эффективность стентов на госпитальном этапе не зависит от типа имплантируемых стентов. Клиническая эффективность ЧКВ составила 96% (48) и 98% (49), а частота осложнений при его проведении 4% (2) и 2% (1) у больных в 1-й и 2-й группе больных соответственно ($P=0,944$; $\chi^2=0,005$).

2. Имплантация простых металлических стентов с учетом предикторов рестеноза стента при ЧКВ может явиться альтернативой стентам с лекарственным покрытием. В нашем исследовании общая выживаемость в отдаленном периоде в 1 и 2 группах больных составила 94% (32) и 100% (38) ($P=0,991$; $\chi^2=0,000$).

3. Выживаемость без БКО в сроки наблюдения от 48 до 60 месяцев в 1-й группе составила 67,6% (23), а во 2-й – 92,1% (35) ($P=0,063$; $\chi^2=3,446$). Статистически достоверная разница между двумя группами больных была выявлена по частоте повторной реваскуляризации 23,5% (8) и в 2,6% (1) ($P=0,045$; $\chi^2=4,019$) в 1-й и 2-й группах соответственно.

4. Высокая частота повторной реваскуляризации у больных 1 группы была обусловлена неполной реваскуляризацией у больных с инфарктом миокарда и трехсосудистым поражением коронарного русла, что свидетельствует о необходимости проведения полной реваскуляризации вне зависимости от типа имплантируемых устройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. N Engl J Med. 2003;349:1315–1323
2. Spaulding C., Daemen J., Boersma E. et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007;356:989–97. 14
3. Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. N Engl J Med 2007; 356:1030–9. 12

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ 2016 года

АБДУЛЛАЕВ Т.А., ЦОЙ И.А., АХМАТОВ Я.Р.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ЕВРОПА КАРДИОЛОГЛАРИ УЮШМАСИНИНГ 2016ЙИЛГИ ТАВСИЯЛАРИ НАТИЖАСИ АСОСИДА СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ЯНГИ УСЛУБДА ДАВОЛАШ

Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р.

Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази АЖ. Тошкент. Ўзбекистон.

Ушбу мақолада Европа кардиологлари уюшмасининг 2016йилги тавсиялари натижаси асосида ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигини диагностика қилиш ва даволаш усуллари бўйича киритилган ўзгаришлар ва янгиликлар ёритиб ўтилган.

SUMMARY

THE NEW IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE OF THE RECOMMENDATIONS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY 2016

Abdullayev TA, Choi IA, Akhmatov Ya.R.

Republican Specialized Center of Cardiology. Tashkent. Uzbekistan.

The article provides a brief overview of the innovations and changes in the guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology 2016

РЕЗЮМЕ

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ 2016 ГОДА

Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Ахматов Я.Р.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

В статье приведен краткий обзор новшеств и изменений в рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2016 г

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений нормальной функции других внутренних органов (щитовидной железы, легких, почек и т.д.). Общим синдромом ХСН является симптомокомплекс с характерными клиническими признаками: одышка, ощущение затруднения дыхания, объективно сопровождающееся изменениями по частоте, глубине и ритму дыхания, которое вначале возникает при физических нагрузках, а в последующем развивается ортопноэ – возвышенное положение или положение сидя, которое пациент вынужден принимать для уменьшения одышки, возникающей в горизонтальном положении тела. Кроме этого, наблюдается плохая переносимость физических

нагрузок вследствие быстрой утомляемости, усталости, а также отек лодыжек. Симптомы ХСН непосредственно сопровождаются специфическими признаками: повышение давления в яремных венах, гепато-югулярный рефлюкс (набухание вен при надавливании на правое подреберье), третий тон сердца (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево.

Европейские (Рим, 2016 г.) рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [1] в разделе методы визуализации сердца и другие диагностические тесты отмечают, что наряду с **ЭКГ, рентгенографией грудной клетки**, Эхокардиография остается одним из основных методов диагностики сердечной недостаточности (СН). При этом определены:



СН с сохранной ФВЛЖ (сФВЛЖ) при ФВ более 50 %, с ФВЛЖ – от 40 до 49 %, как средне сохранная СН (ср ФВЛЖ) и больные с ФВЛЖ менее 40 %, определены как СН с низкой ФВЛЖ (нФВЛЖ). Помимо этого обязательным элементом проводимого ЭхоКГ являются оценка структуры и функции ПЖ. **Чреспищеводное ЭхоКГ** не применяется в первичной диагностике СН, однако может внести свой вклад в случаях с заболеваниями клапанного аппарата с целью исключения внутрисердечных тромбов у пациентов с ФП и т.п.

Стресс-ЭхоКГ нагрузочная или фармакологическая может использоваться для определения наличия и выраженности индуцированной ишемии, а также для определения жизнеспособности несокращающегося миокарда.

Среди пациентов с неинформативными диагностическими результатами ЭхоКГ исследования магнитно-резонансная томография сердца считается наилучшим дополнительным методом визуализации (преимущественно правых камер сердца), а также методом выбора для пациентов с врожденными пороками сердца.

MPT с контрастированием помогает провести дифференциальный диагноз ишемической и неишемической причины СН, с визуализацией фиброза/склероза. MPT сердца позволяет предположить наличие миокардита, амилоидоза, саркоидоза, гемохроматоза.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) отдельно, или в сочетании с КТ может использоваться для определения ишемии и жизнеспособности миокарда.

Коронарография рекомендуется пациентам с СН, страдающим стенокардией, устойчивой к терапии, при условии, что пациент подходит для реваскуляризации. Коронарография также рекомендуется пациентам с анамнезом симптомной желудочковой аритмии или внезапной остановкой сердца.

КТ сердца – это неинвазивная визуализация анатомии коронарных артерий у пациентов с СН с низкими предварительными тестами вероятности ИБС или для исключения ИБС. Предыдущие клинические исследования были сфокусированы на смертности, в настоящее время общепризнаны важность предотвращения госпитализации по поводу СН и для пациентов, и для системы здравоохранения.

Цель лечения пациентов с установленной СН – улучшение клинического статуса, функциональной способности и качества жизни, предотвращение госпитализации и снижение смертности.

Нейрогормональные антагонисты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АРМ), как было показано, улучшают выживаемость пациентов с СН нФВ и рекомендуются

для лечения каждого пациента при отсутствии противопоказаний или непереносимости. В проведенном исследовании PARADIGM HF новое соединение LCZ 696, которое объединяет блокатор ангиотензиновых рецепторов (БАР) **вальсартан** и **ингибитор неприлизина-сакубитрил**, показало превосходство по сравнению с ИАПФ (Эналаприл) в снижении риска смерти и госпитализации по поводу СН. Поэтому рекомендуется заменить ИАПФ на сакубитрил/вальсартан у амбулаторных больных, подходящих по критериям и с сохраняющейся, несмотря на оптимальное лечение, симптоматикой.

Ивабрадин снижает повышенную ЧСС, часто наблюдающуюся при СН нФВ, а также улучшает результаты, что при необходимости должно учитываться. Ивабрадин следует рассматривать для уменьшения риска госпитализации и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с симптоматикой, с ФВЛЖ менее 35 %, синусовым ритмом и ЧСС более 70 уд/мин., несмотря на лечение оптимально доказанными дозами БАБ или или максимально переносимыми дозами ИАПФ.

АРМ (Спинолактон, эплеренон) блокируют рецепторы, которые связывают альдостерон и другие стероидные гормоны (кортикостероиды, андрогены). Спинолактон, эплеренон рекомендуются всем пациентам с симптоматикой (несмотря на лечение ИАПФ и БАБ) с СН нФВ менее 35 %, с целью снижения смертности и госпитализации по поводу СН.

Вышеперечисленные лекарственные средства должны использоваться в сочетании с диуретиками у пациентов с симптомами/признаками перегрузки. Назначение мочегонных средств должно соответствовать клиническому статусу пациентов.

СРТ рекомендуется симптомным пациентам с СН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс, с БЛНПГ и ФВ ≤ 35 %, несмотря на ОМТ, с целью уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности. Следует рассмотреть установку СРТ симптомным пациентам с СН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс, без БЛНПГ и ФВ ≤ 35 %, несмотря на ОМТ, для уменьшения симптомов, заболеваемости и смертности.

СРТ, а не электрокардиостимуляция ПЖ, рекомендована пациентам с СН-нФВ независимо от функционального класса СН по NYHA, имеющим показания к желудочковой электрокардиостимуляции и высокую степень АВ-блокады с целью снижения смертности. Это касается и пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ультрафильтрация может применяться у пациентов с резистентным застоем, которые не ответили на терапию диуретиками. Заместительная почечная терапия должна рассматриваться у пациентов со стойкой гиперволемией и острой травмой почек.

Отсрочка или предотвращение развития явной СН или предотвращение смерти до появления симптомов. Многие исследования показывают, что контроль АД приведет к задержке начала СН, а некоторые из них утверждают, что способен продлить жизнь. Различные антигипертензивные препараты (диуретики, иАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), ББ) показали свою эффективность, особенно у пожилых людей как с анамнезом ИМ, так и без него.

Недавно эмпаглифлозин (ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа) показал улучшение результатов (в том числе сокращение смертности и госпитализаций по поводу СН) у больных с диабетом 2 типа. Другие гипогликемические средства не показали убедительных результатов по уменьшению риска сердечно-сосудистых событий, а наоборот обладают возможностью увеличения риска СН.

Ни аспирин, ни другие антиагреганты, ни реваскуляризация не показали значимых результатов по уменьшению риска развития СН или смертности у пациентов со стабильной формой ИБС. Ожирение также является фактором риска для развития СН, но влияние лечения ожирения на развитие СН не известно.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), проведенное в кратчайшие сроки после подъема сегмента ST при ИМ для уменьшения его размера, уменьшает риск развития существенного снижения ФВ ЛЖ и последующего развития СН-нФВ.

В исследовании по **алискерену** (прямой ингибитор ренина) не удалось положительным образом повлиять на прогноз пациентов, госпитализированных по поводу СН в течение 6 или 12 месяцев, и в настоящее время данный препарат не рекомендуется в качестве альтернативы иАПФ или БРА.

Первичная профилактика ВСС. Некоторые рекомендованные препараты, включая ББ, АРМ, сакубитрил/валсартан и лейсмер с СРТ (СРТ-П) снижают риск ВСС. У пациентов с умеренной или тяжелой СН снижение ВСС может быть частично или полностью компенсировано увеличением количества смертей вследствие прогрессирования СН.

В среднем пациенты с ИБС подвержены большему риску ВСС, чем пациенты с ДКМП, поэтому хотя относительная эффективность одинаковая,

абсолютная эффективность выше у пациентов с ИБС. ИКД может быть эффективнее и у пациентов с удлинённым QRS, но эти пациенты должны часто получать устройства СРТ.

Ведение пациентов с СН и впервые возникшей тахисистолической формой ФП. Если у пациента нет тяжелых симптомов СН, тогда для контроля ЧСЖ лечение можно начать с ББ. Для пациентов с выраженными застойными явлениями и симптомами в покое предпочтение следует отдавать дигоксину (в таблетках или инъекциях). Гемодинамически нестабильным пациентам следует с особой осторожностью применять дигоксин или амиодарон.

Желудочковые нарушения ритма. Не определена клиническая значимость ишемии миокарда для провокации ЖНР, однако казуистические случаи аритмий, индуцированных ишемией, существуют. РКИ реваскуляризации у пациентов с СН-нФВ не снижали общую смертность, даже в подгруппах пациентов со стенокардией или ишемией миокарда, но последующий анализ предполагает выявить снижение ВСС.

Амиодарон (особенно в комбинации с ББ) может использоваться для подавления симптоматических желудочковых аритмий, но при этом может отрицательно влиять на прогноз, особенно у пациентов с более тяжелой СН. Других антиаритмических препаратов следует избегать.

Реваскуляризация миокарда. Чрескожная и хирургическая реваскуляризация миокарда одинаково подходят для уменьшения симптомов стенокардии у пациентов с СН-сФВ, однако не до конца ясно, влияют ли эти вмешательства на исход. Положительный эффект от реваскуляризации наиболее вероятен у пациентов с площадью нефункционирующего, но жизнеспособного миокарда более 10% (у пациентов с площадью жизнеспособного миокарда $\leq 10\%$ эффективность менее вероятна), однако такой подход к отбору пациентов для реваскуляризации не доказан.

Таким образом, обзор рекомендаций по диагностике и лечению ХСН ЕОК 2016 года показал эволюционное изменение взглядов на существующие проблемы в этой области, что несомненно должно привести к улучшению ведения пациентов и их прогноза. В дальнейшем планируется более подробный анализ при других коморбидных или клинически ассоциированных состояниях, таких как анемия, патологии щитовидной железы и др.

ЛИТЕРАТУРА

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2016), 37: 2129–2200, doi:10.1093/eurheartj/ehw128



НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВИЗУАЛИЗАЦИЮ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ СТРУКТУР: ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ

ЗУФАРОВ М.М., МАХКАМОВ Н.К., АНВАРОВ Ж.О.

**АО «Республиканский специализированный центр хирургии имени акад. В.Вахидова»,
г. Тошкент. Узбекистан**

РЕЗЮМЕ

ТОМИР ИЧИ ТУЗИЛИШИ ТАСВИРЛАНИШИГА ЯНГИЧА ЕНДОШИШ: ОПТИК КОГЕРЕНТ ТОМОГРАФИЯ

Зуфаров М.М., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О.

«Академик В.Вахидов номли Республика ихтисослаштирилган хирургия маркази» АЖ

Мазкур маколада эндоваскуляр муолажа босқичларида томирлар деворининг морфологик ҳолатини замонавий усуллар билан томир ичи ҳолатини баҳолаш натижалари келтирилган. Охириги йилларда бу услуб атеросклеротик бляшка, томирлар деворининг морфологик тузилишини, юкори даражада визуализациялаш имконини бергани сабабли даволаш тамойилларини ишлаб чиқишда катта аҳамиятга эга бўлмоқда. Рентгенэндоваскуляр хирургия соҳасида оптик когерент томографияни тадбиқ қилиш эндоваскуляр муолажанинг яқин ва кейинги натижаларини такомиллаштириш имконини беради.

SUMMARY

A NEW VIEW VISUALIZATION OF INTRAVASCULAR STRUCTURE: OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

M.M. Zufarov, N.K. Mahkamov, J.O. Anvarov

JSC «Republican Specialized Center of Surgery named after academician V.Vahidov»

The article provides an overview of these studies modern method of intravascular evaluation of the morphological status of the vessel walls in field of endovascular interventions. Recent years the method is more widely used due to its high precision imaging capabilities of the morphological structure of the atherosclerotic plaque, the vascular intima, to determine the treatment strategy. The introduction of optical coherence tomography in the field of endovascular surgery will optimize the immediate and long-term results of endovascular interventions.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВИЗУАЛИЗАЦИЮ ВНУТРИСОСУДИСТЫХ СТРУКТУР: ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Зуфаров М.М., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О.

АО «Республиканский специализированный центр хирургии имени акад. В.Вахидова», г. Тошкент. Узбекистан

В статье представлен обзор данных исследований современного метода внутрисосудистой оценки морфологического состояния стенки сосудов на этапах эндоваскулярных вмешательств. Метод в последние годы находит все более широкое распространение благодаря своим возможностям высокоточной визуализации морфологической структуры атеросклеротической бляшки, интимы сосудов, для определения тактики лечения. Внедрение оптической когерентной томографии в области рентгенэндоваскулярной хирургии позволит оптимизировать ближайшие и отдалённые результаты эндоваскулярных вмешательств.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)—патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца (согласно определению Всемирной организации здравоохранения, 1965г.) [1]. На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца является одной из основных причин ранней инвалидизации и смертности взрослого населения. Следовательно, раннее выявление и диагностика заболевания являются важным звеном разработки профилактических мероприятий.

На сегодняшний день рентген-эндоваскулярные методы диагностики и лечения в кардиологии располагают большими достижениями не только в коррекции технически сложных поражений, но и в высокоточной морфологической внутрисосудистой диагностике. Коронарография является «золотым стандартом» и относится к категории высокотехнологичных методов диагностики в интервенционной кардиологии. Она позволяет точно определить атеросклеротические изменения сосудов сердца и, при необходимости, вид инвазивного вмешательства—метода реваскуляризации. Однако эта

техника ограничена двухмерным представлением силуэта просвета и не всегда дает точную информацию о результатах ангиопластики и стентирования коронарных артерий [2, 3, 8]. Среди наиболее распространенных методов внутрисосудистой визуализации лидирующие позиции занимают внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и в последние годы – оптическая когерентная томография (ОКТ) [7, 9, 10, 14].

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) коронарных артерий – метод ультразвуковой диагностики, используемый для оценки морфологического состояния артерий. При помощи данного метода стало возможным получать изображение просвета сосудов и морфологических элементов, образующих его стенку, в норме и при патологии.

Самые ранние публикации о применении ВСУЗИ относятся к началу 60-х годов и связаны с именами T.Cieszynski (1960), R.Omoto и соавт. (1963). Они первыми разработали и использовали ВСУЗИ интраоперационно, а в дальнейшем и усовершенствовали внутрисосудистое ультразвуковое оборудование.

Внутрисосудистая оптическая когерентная томография (ОКТ) – метод светооптической визуализации сосудистой ткани *in vivo* со сверхвысокой разрешающей способностью [21]. История развития метода ОКТ лежит в таких областях знаний, как светооптическая интерферометрия и оптическая когерентная рефлектометрия (ОКР). ОКР – технология получения одновременного оптического изображения объекта при помощи источника коротковолнового когерентного оптического излучения и интерферометра, а также волоконно-оптических систем передачи изображения и компьютерного анализатора изображения [22, 23]. В начале 90-х годов прошлого века проведена оптимизация технологии ОКР до уровня оптической когерентной томографии, которая получила название двухмерной реконструкции ОКТ-изображения. Появление новой генерации двухмерных реконструкций ОКТ-изображения стало возможным благодаря созданию ротационных волоконно-оптических коннекторов, постоянному совершенствованию технологии интерферометрического анализа, созданию когерентных источников излучения, развитию систем оптического сканирования [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Метод ОКТ получил всеобщее признание. Клиническое использование метода ОКТ впервые было использовано в офтальмологии для диагностики экстраретинальных изменений и макулярной патологии [30, 31, 32, 33, 34].

Метод ОКТ получил в последние годы мощный импульс развития благодаря открывшейся возможности внутрисосудистой ОКТ-визуализации сосудов коронарного русла, связанной с необхо-

димостью оценки факторов высокого риска разрыва поверхности атеросклеротической бляшки. Отдельные морфологические данные, выявленные по результатам аутопсии, вызывали особый интерес исследователей в связи с обнаружением признаков уязвимости бляшек: наличия тонкой фиброзной покрышки и некротически измененного ядра бляшки [35] [36], а также ее инфильтрацией макрофагами [37]. Поэтому с особой остротой возникла проблема поиска валидных методов диагностики состояния уязвимости атеросклеротических бляшек *in vivo*.

Первые ОКТ-изображения артерий, пораженных атеросклерозом, были получены М.Е. Brezinski и соавт. в середине 90-х гг. на посмертном образце аорты. Они продемонстрировали оптические свойства фиброатеромы и кальцифицированной бляшки [3]. В 2002 г. Н. Yabushita и соавт. описали ОКТ-признаки различных типов атеросклеротических бляшек, основанные на корреляции ОКТ и гистологических изображений на большой серии аутопсий [4]. Фиброзная ткань была охарактеризована как однородная область с интенсивным сигналом, кальцифицированная ткань – как гетерогенные области со слабым сигналом и четкими границами, а ткань липидного ядра – как гомогенная область со слабыми сигналами, размытыми границами. Чувствительность и специфичность описанных признаков, определенная авторами в исследованиях *ex vivo*, находилась в пределах 71–98 % для фиброзной бляшки, 95–97 % – для атеросклеротической бляшки с кальцинозом и 90–94 % – для бляшки, богатой липидной тканью (индекс согласия к составлял 0,83–0,84). Позднее I.K. Jang и соавт. подтвердили эти данные, показав, что те же самые критерии применимы к изображениям, полученным *in vivo* [6], что макрофагальные пенистые клетки могут обнаруживаться и определяться количественно с высокой точностью. В дальнейшем эти наблюдения были подтверждены многими другими исследованиями и стали основанием для разработки стандарта визуальной характеристики ОКТ-изображения [7, 8, 9].

Уникальные возможности метода внутрисосудистой ОКТ-визуализации, обусловленные высокой пространственной разрешающей способностью (1–15 мкм), позволили осуществлять контроль уязвимости бляшек *in vivo*. Возможности ВСУЗИ также ограничены из-за низкого пространственного разрешения (аксиальная разрешающая способность – 150–200 мкм; радиальное разрешение – 200–400 мкм) (Hizo T. et al., 1996). Разрешающая способность отдельных методов визуализации сосудов коронарного русла представлена в табл. 2.

Таблица 1

Разрешающая способность отдельных методов визуализации сосудов коронарного русла

Метод	Пространственное разрешение (мкм)	Размер интересующей зоны (мкм)	Ионизирующее излучение
ОКТ	1–15	140	Нет
ВУЗИ	180–120	700	Нет
Магнитно-резонансная томография	80–300	Не ограничен	Нет
Флюороскопия	100–200	Не ограничен	Да
Ангиоскопия	< 200	800	Нет

Разрешающая способность ВСУЗИ проигрывает ОКТ по всем параметрам, за исключением глубины проникновения. Тем не менее ВСУЗИ – востребованный метод визуализации, не требующий дополнительного введения контрастного вещества (актуально у пациентов с проблемными почками).

Он более точен в тех зонах, где не может быть получена адекватная оптическая однородность вследствие вихревого потока и быстрого тока крови (устье ствола правой коронарной артерии) (табл. 2) [10].

Таблица 2

Сравнение физических показателей методов

Показатель	ВСУЗИ	ОКТ
Частота кадров, fps	30	100–200
Скорость тракции, мм/с	1	20–40
Длина волны, мкм	35–80	1,3
Максимальное разрешение, мкм	150	10–15
Боковое разрешение, мкм	250	40–90
Глубина проникновения, мм	7	2–3
Размер катетера, мм	1	0,8
Введение контрастного вещества	–	+

С помощью ОКТ лучше видны просвет сосуда, структура тромба, диссекции, протрузии бляшек через стент, интимальная гиперплазия, легче оценить протяженность поражения, увидеть фиброзную капсулу, характер гиперплазии, эрозию бляшки и даже кальциноз [11]. Следует отметить, что для получения продольного скана надлежащего качества при проведении ОКТ не требуется ЭКГ синхронизация. Свойственного ВСУЗИ «пилообразного» дефекта продольного сканирования при ОКТ не существует [12].

Метод ОКТ широко применяется уже более 8 лет. За это время многими исследователями был

накоплен опыт использования, в том числе у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Основной целью в подобных исследованиях была гистологическая корреляция ОКТ и ВСУЗИ, которую оценивали с нативным микропрепаратом сканированного сегмента. Т. Ките и соавт. (2005), который провел аутопсию 166 трупов, ОКТ и ВСУЗИ одинаково чувствительны в оценке фиброза и кальциноза, однако метод ОКТ достоверно более чувствителен в оценке липидсодержащей бляшки (табл. 3) [13].

Таблица 3

Гистологическая корреляция ОКТ и ВСУЗИ по данным Т.Ките и соавт. (2)

Метод	Показатель	ОКТ %	ВСУЗИ, %	p
Фиброз	Чувствительность	79	88	n.s.
	Специфичность	99	86	n.s.
Кальциноз	Чувствительность	96	98	n.s.
	Специфичность	88	96	n.s.
Липидная бляшка	Чувствительность	85	59	<0,05
	Специфичность	94	97	n.s.

Сравнительная оценка методов внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии при визуализации внутрисосудистых структур,

Пример сравнительного изображения одного сегмента при ОКТ и ВСУЗИ, а также их гистологическая корреляция представлены на рис. 1.

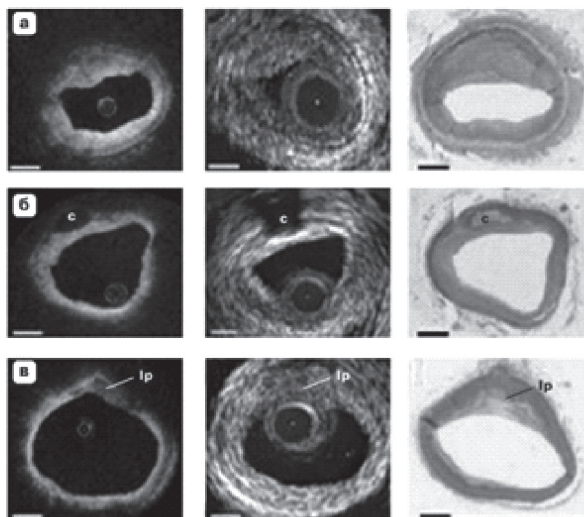


Рис. 1. Гистологическая корреляция ОКТ и ВСУЗИ (комментарий в тексте). а–пример фиброзной бляшки; б–пример кальцинированной бляшки; в–пример липидсодержащей бляшки.

Как видно, ОКТ наиболее точно демонстрирует интимальные и субинтимальные образования и морфологические изменения. По сути мы действительно можем исследовать гистологические процессы в сосудистой стенке с высокой точностью. Такие явления внутри сосуда, как диссекция (после транслюминальной ангиопластики–ТЛАП) и гиперплазия неоинтимы, также визуализируются намного лучше с помощью метода ОКТ, который в отличие от ВСУЗИ способен легко дифференцировать кровь от слоющейся интимы или подинтимального кровоизлияния (рис. 2) [14].

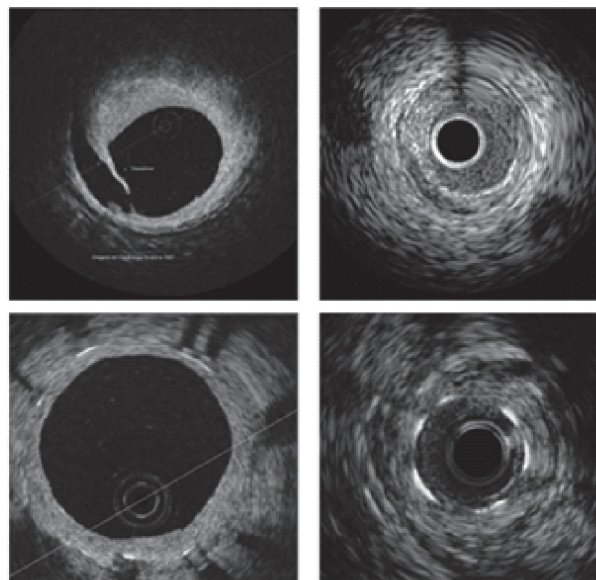


Рис. 2. Диссекция после ТЛАП (вверху) и гиперплазия интимы в стенке (внизу) по ОКТ и ВСУЗИ.

Очевидно, что при установке стентов методы ОКТ и ВСУЗИ совершенно незаменимы в уточнении степени поражения, протяженности, характера, а также оценке правильного позиционирования, полного раскрытия и плотного прилегания балок стента. В связи с этим представляет интерес работа N. Rosenthal и соавт., которые провели сравнительный анализ двух методов визуализации в оценке позиционирования стентов. В протокол вошли 74 пациента с 292 стентированными стенозами. Были получены 236 изображений при ВСУЗИ и 191 изображение при ОКТ. Анализ изображений провели 3 независимых эксперта, которые в целом пришли к консенсусу о 43 не полностью раскрытых стентах, при этом при ВСУЗИ выявлено 17 из 43, а при–ОКТ 39 из 43 (табл. 4) [15].

Таблица 4

Оценка позиционирования стентов по данным ОКТ и ВСУЗИ

Показатель	ВСУЗИ, %	ОКТ %
Чувствительность	39,5	90,7
Специфичность	99,2	100,0
Доверительный интервал	0,609 (95% CI 0,478–0,77)	0,096 (95% CI 0,038–0,24)

Таким образом, разобрав основные преимущества и недостатки двух методов, мы вплотную подошли к внутрисосудистой визуализации при ИМ. Метод ОКТ позволяет не только лучше выявлять внутрисосудистый тромб, но даже дифференцировать его (рис. 3).

Исходя из больших возможностей метода ОКТ, он станет крайне востребованным при распространении практики биodeградируемых сосудистых каркасов, поскольку есть возможность также контролировать и степень абсорбции биоматериала в ближайшие и отдаленные сроки. В ряде ис-

следований показано, что с помощью ОКТ можно обнаружить внутрикоронарные тромбы. Эти результаты показывают, что оценка внутрипросветного тромба, факторы, обуславливающие его формирование и структуру, могут быть полезным прогностическим инструментом, возможно, даже при проведении тромболитической терапии, повышая ее эффективность. Они визуализируются как массы, выступающие в просвет сосуда. Красные тромбы состоят преимущественно из эритроцитов и характеризуются значительным затуханием сигнала, в то время как белые тромбы в основном

состоят из лейкоцитов и тромбоцитов и характеризуются низким затуханием сигнала. Особенности коронаротромбоза на ОКТ-изображении были изучены на 108 сегментах коронарных артерий от 40 трупов [16]. Красные тромбы идентифицированы как выпячивания в полость артерии с сигналом высокой интенсивности, дающие тень, за которой сигнал полностью экранирован. Белые тромбы отображаются как образования с интенсивным сигналом, которые проецируются на стенку сосуда и ослабляют сигнал к этой области, но в мень-

шей мере, чем красные. Не обнаружено различий в интенсивности ОКТ-сигнала от красных и белых тромбов (130 ± 18 против 145 ± 34 ед., $p=0,12$). Тем не менее $1/2$ ширины затухания сигнала красного и белого тромбов существенно различались (324 ± 50 против 183 ± 42 мкм; $p<0,0001$). Пороговое значение 250 мкм $1/2$ ширины затухания сигнала может служить дифференциальным признаком белого тромба с чувствительностью 90% и специфичностью 88% [16, 17, 18].

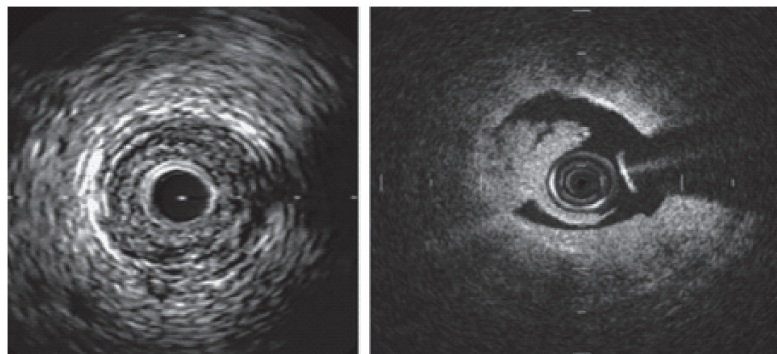


Рис. 3. Тромб в просвете сосуда по данным ВСУЗИ и ОКТ

ВС ОКТ позволяет прижизненно в деталях анализировать состояние стента. Важнейшие базовые параметры имплантации стента, такие как

диаметр сосуда и неправильная позиция стента, оцениваются с помощью ОКТ лучше, чем методом ВСУЗИ (рис. 4) [19].



Рис. 5. Плохо расправленный стент: а, б, в – данные ВС ОКТ с разной степенью увеличения изображения: выявлено неполное прилегание в зоне стыка страт стентов имплантированных стентов как друг к другу, так и к сосудистой стенке, что свидетельствует о недостаточном расправлении стента в данном сосудистом участке (наиболее плохо расправлен стент на 11 часах и на 1–2 часах).

ОКТ позволяет подробно визуализировать тканевое покрытие стента с последующим его анализом [20].

ВЫВОД

1. ОКТ является современным методом внутрисосудистой визуализации с высоким разрешением, позволяющим с большей достоверностью и скоростью получать данные о состоянии стенки коронарных сосудов и внутрипросветных образованиях, а также выявлять недоступные для ВСУЗИ структуры.

2. Применение ОКТ у пациентов с ОИМ позволяет получить достоверную информацию о мор-

фологической структуре тромба, что имеет важное научно практическое значение.

3. Широкое использование интервенционных технологий в лечении ОКС диктует необходимость анатомического и физиологического обоснования имплантации стентов с помощью ОКТ в пограничные поражения, например, при эффективном тромболитическом и незначительном остаточном стенозе.

4. ОКТ уникальна в оценке адекватной имплантации коронарных стентов и особенно незаменима при использовании биodeградируемых сосудистых каркасов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Reeves T.J., Oberman A., Jones W.B., Sheffeld L.T. Natural history of angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* 1974. V. 33. P. 423–430.
2. Prati F., Regar E., Gary Mintz S. et al. Imaging of atherosclerosis: optical coherence tomography (OCT). Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2010, 31, 401–415.
3. Brezinski M.E., Tearney G.J., Bouma B.E., Izatt J.A., Hee M.R., Swanson E.A. et al. Optical coherence tomography for optical biopsy: properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation* 1996; 93: 1206–1213. 1640–1245.
4. Yabushita H., Bouma B.E., Houser S.L., Aretz H.T., Jang I.K., Schlendorf K.H. et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002 Sep 24; 106.
5. Jang I.K., Bouma B.E., Kang D.H., Park S.J., Park S.W., Seung K.B. et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Journal of the American College of Cardiology* 2002 Feb 20; 39 (4): 604–609.
6. Tearney G.J., Yabushita H., Houser S.L., Aretz H.T., Jang I.K., Schlendorf K.H. et al. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003; 107: 113–119.
7. Jang I.K., Tearney G.J., MacNeill B.D., Takano M., Moselewski F., Iftima N. et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551–1555.
8. Rieber J., Meissner O., Babaryka G., Reim S., Oswald M., Koenig A. et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex vivo coronary specimens: a comparison with histology. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 425–430.
9. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Watanabe N., Toyota E., Neishi Y. et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006 Feb; 97: 1172–1175.
10. Wakabayashi K., Lindsay J., Laynez-Carnicero A. et al. Utility for Intravascular ultrasound guidance in patients undergoing percutaneous coronary intervention for type C lesions. *J. Interv. Cardiol.* 2012, 25, 452–459.
11. Kato K., Yonetsu T., Kim S.J. et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with nonacute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012, 5, 433–440.
12. Takahashi T., Honda Y., Russo R.J. et al. Intravascular ultrasound and quantitative coronary angiography. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 2002, 55, 118–128.
13. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary intima media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circulat. J.* 2005, 69, 8, 903–907.
14. Jeffrey A.S. The Use of OCT Compared with IVUS. *Cath. Lab. Digest.* 2012, 20 (3), 40–42.
15. Rosenthal N., Guagliumi G., Sirbu V. et al. Comparing Intra vascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography for the evaluation of stent segment malapposition. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (Suppl A), A22.
16. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Watanabe N., Toyota E., Neishi Y. et al. Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006 Feb; 97: 1172–1175.
17. Kubo T., Xu C., Wang Z., van Ditzhuijzen N.S., Bezerra H.G. Plaque and thrombus evaluation by optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27 (2): 289–298.
18. Kume T., Akasaka T., Kawamoto T., Ogasawara Y., Watanabe N., Toyota E. et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 2006 Jun 15; 97 (12): 1713–1717.
19. Rosenthal N., Guagliumi G., Sirbu V. Comparison of intravascular ultrasound and optical coherence tomography for the evaluation of stent segment malapposition. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (A1–A99 (supplement)).
20. Suzuki Y., Ikeno F., Koizumi T., Tio F., Yeung A.C., Yock P.G., Fitzgerald P.J., Fearon W.F. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1 (2): 168–173.
21. Takada K., Yokohama I., Choda K. et al. New measurement system for fault location in optical waveguide devices based on an interferometric technique. *Appl. Optics*, 1987; 26: 1603–1606.
22. Youngquist R.C., Carr S., Davies D.E. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluating technique. *Opt. Lett.*, 1987; 12: 158–160.



23. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. et al. Optical coherence tomography. *Science*, 1991a; 254: 1178–1181.
24. Huang D., Wang J.P., Lin C.P. et al. Micron-resolution ranging of cornea anterior-chamber by optical reflectometry. *Lasers Surg. Med.*, 1991b; 11: 419–425.
25. Tearney G.J., Brezinski M.E., Bouma B.E. et al. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography. *Science*, 1997; 276: 2037–2039.
26. Fercher A.F., Mengedoh K., Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt. Lett.*, 1998; 13: 186–188.
27. Fercher A.F., Hitztenberger C.K., Sticker M. et al. Numerical dispersion compensation for partial coherence interferometry and optical coherence tomography. *Opt. Express*, 2001; 9: 610–615.
28. Schmitt J.M. Optical coherence tomography (OPT). *IEEE J. Sel. Top. Quantum Elect.*, 1999; 5: 1205–1215.
29. Hee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A. et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch. Ophthalmol.*, 1995; 113: 325–332.
30. Puliafito C.A., Hee M.R. (Eds.) Optical Coherence Tomography of Ocular Disease. *Slack Inc., Thorofare*, 1995; 127 p.
31. Puliafito C.A., Hee M.R., Lin C.P. et al. Imaging of macular disease with optical coherence tomography (OCT). *Ophthalmology*, 1995; 102: 217–219.
32. Hrynchak P., Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom. Vis. Sci.*, 2000; 77: 347–356.
33. Drexler W., Morgner U., Ghanta R.K. et al. Ultrahigh resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat. Med.*, 2001; 7: 502–507.
34. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br. Heart J.*, 1983; 50: 127–134.
35. Burke A.P., Farb A., Malcolm G.T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 1276–1282.
36. Kolodgie F.D., Narula J., Burke A.P. et al. Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death. *Am. J. Pathol.*, 2000; 157: 1259–1268.



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА.

АБРАЛОВ Х.К., АХМЕДОВ М.Э., МИРЗААХМЕДОВ С.Д.

АО «Республиканский специализированный центр хирургии им. академика В.В. Вахидова», г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

МУРАККАБ ТУРДАГИ ТУГМА ЮРАК НУҚСОНЛАРНИ ДИАГНОСТИКАСИ ВА АСОСИЙ ЖАРРОХЛИК ОПЕРАЦИЯЛАР ТУРИ

Абралов Х.К., Ахмедов М.Э., Мирзаахмедов С.Д.

«Академик В.Вахидов номидаги Республика Ихтисослаштирилган Хирургия Маркази» АЖ.

Тугма юрак нуқсонлари (ВПС) тугма нуқсонлар орасида етакчи уринда туради. Уш бу касалликларни вақтида аниқлаш ва жаррхлик йўли билан даволлаш жуда катта азамиятга эга. «Академик В.Вахидов номидаги Республика Ихтисослашган хирургия маркази» АЖ Тугма юрак нуқсонлари бўлимида 82 бемор мураккаб турдаги тугма юрак нуқсонлари билан текширилган ва даволанган. Мақолада мураккаб турдаги тугма юрак нуқсонларни радиологик усули текширишларнинг имкониятлари урганилди. Текширишда юрак нуқсонларни анатомик хусусиятлар ва реконструктив жаррохликни хажмини режалаштиришда ЭхоКГ, ангиокардиография ва мультислайс компьютер томографияни имкониятлари аниқланди.

Ключевые слова: тугма юрак нуқсонлари, текшириш, мультислайс компьютер томография.

SUMMARY

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS AND THE BASIC METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF COMPLEX CONGENITAL HEART DEFECTS

Abralov Kh.K., Akhmedov M.E., Mirzaakhmedov S.D.

JSC «Republican Specialized Center of Surgery Named after academician V. Vahidova»

Congenital heart defects (CHD) are most spread among the congenital defects. It is extremely important timely diagnosis of this disease and the implementation of appropriate surgical correction. In the department of surgery of congenital heart disease of «RSCS named after Acad. V.Vahidova» examined and treated 82 patients with complex congenital heart disease. The article explored the possibility of radiological methods in the diagnosis of complex congenital heart defects. In the diagnosis used the possibility of echocardiography, angiocardiography and computed tomography scan in determining the anatomical features of heart disease and planning volume of reconstructive surgery.

Keywords: congenital heart disease, diagnostics, computed tomography scan.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА.

Абралов Х.К., Ахмедов М.Э., Мирзаахмедов С.Д.

АО «Республиканский специализированный центр хирургии имени академика В.В. Вахидова»

Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают одно из ведущих мест среди врожденных пороков развития. Чрезвычайно важны своевременная диагностика этой патологии и проведение соответствующей хирургической коррекции. В отделении хирургии врожденных пороков сердца АО «РСЦХ им. акад. В.Вахидова» обследованы и пролечены 82 больных со сложными врожденными пороками сердца. В данной статье изучены возможности лучевых методов исследования в диагностике сложных врожденных пороков сердца. В диагностике использованы возможности ЭхоКГ, ангиокардиографии и мультислайсной компьютерной томографии в определении анатомических особенностей пороков сердца и планировании объема реконструктивных вмешательств, а также способы хирургического лечения сложных ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, диагностика, мультислайсная компьютерная томография.

Врожденный порок сердца (ВПС) – дефект в структуре сердца и (или) крупных сосудов, присутствующий с рождения. Большинство пороков нарушают ток крови внутри сердца или по большому (БKK) и малому (МКК) кругам крово-

обращения. Пороки сердца являются наиболее частыми врожденными дефектами и являются основной причиной детской смертности от пороков развития. Современная кардиология и кардиохирургия нуждаются в применении оптимальных

методов анатомической визуализации аномалий сердца и магистральных сосудов, которые отличаются максимальной информативностью и минимальной инвазивностью[1]. В настоящее время в кардиологических и кардиохирургических центрах применяется широкий арсенал методов диагностики ВПС. Каждый из методов имеет как преимущества, так и недостатки. Рентгенография грудной клетки отображает специфические изменения конфигурации сердца, к примеру, при аномалии Эбштейна, тотального аномального дренажа легочных вен, но не дает достоверных морфометрических показателей сердца и сосудов при других врожденных пороках сердца. Эхокардиография в настоящее время самая распространенная, неинвазивная и относительно доступная методика исследования сердца при ВПС. Несмотря на это, остается необходимым проведение инвазивных методов исследований, таких как катетеризация полостей сердца и ангиокардиография. Последняя была «золотым» стандартом в диагностике ВПС, но в настоящее время уже таковой не является. В связи с этим интерес к поиску более информативных, чувствительных, а также менее инвазивных методов диагностики ВПС остается высоким. Одним из наиболее перспективных в этом плане методов является мультислайсная компьютерная томография (МСКТ) [2–6].

Цель исследования. Изучение роли ЭхоКГ, АКГ и МСКТ в диагностике, оценке результатов хирургического лечения сложных ВПС.

Материал и методы исследования. В отделении хирургии врожденных пороков сердца АО «РСЦХ им. акад. В.Вахидова» обследованы и пролечены 32 больных со сложными врожденными пороками сердца в возрасте от 3 месяцев до 24 лет (сред $9,1 \pm 7,3$ лет), из которых 24 (81,25%) оперированы. В общем числе больных с единым желудочком сердца со стенозом легочной артерии (ЛА) встречался в 20 (62,5%) случаях, тогда как без стеноза легочной артерии с развившейся IV степенью легочной гипертензии (синдромом Эйзенменгера) было 6 (18,75%) больных. Аномалия Эбштейна встречалась в 8 (25%) случаях. В 12 (37,5%) случаях больные были с транспозицией магистральных сосудов. При этом из всего числа обследованных больных в 10 (34,37%) случаях была возможна анатомическая коррекция, в том числе 5 больным с аномалией Эбштейна. В одном случае выполнена полуторажелудочковая коррекция и 9 больным гемодинамическая коррекция. Всем больным проведены общеклинические исследования, электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). В зависимости от особенности анатомии и физиологии кровообращения для определения тактики лечения использованы также ангиокардиография (АКГ) и возможности мультислайсной спиральной компьютерной томографии (МСКТ). Исследования проводились на 128

срезовом мультidetекторном спиральном компьютерном томографе фирмы GE OPTIMA 660 с ЭКГ синхронизацией и внутривенном введении контрастного вещества Юнигексол–350. Полученные данные обрабатывались на рабочей станции 3D VIRTUOSO, используя приложение Real Time 3D. С целью изучения правых отделов сердца проводилось детальное изучение вариантной анатомии выходного тракта правого желудочка (ВТПЖ) и корня легочной артерии (ЛА), при его обструктивных формах. Определяли тип и степень обструкции ВТПЖ, линейно–объемные параметры полостей сердца, проводили морфометрию фиброзного кольца, ствола или ветвей ЛА. Это в свою очередь позволяло выбрать оптимальную тактику, объем предстоящих реконструктивных вмешательств и дать оценку ее результатов.

Транспозиция магистральных сосудов

Простая ТМС–часто встречающийся ВПС (5–7%), сопровождающийся цианозом и недостаточностью кровообращения у новорожденных детей[7]. Порок встречается в три раза чаще у мальчиков [8, 9, 10]. Стеноз легочной артерии при этом пороке встречается в 75%. Аномалии расположения трикуспидального клапана более чем в 75%.

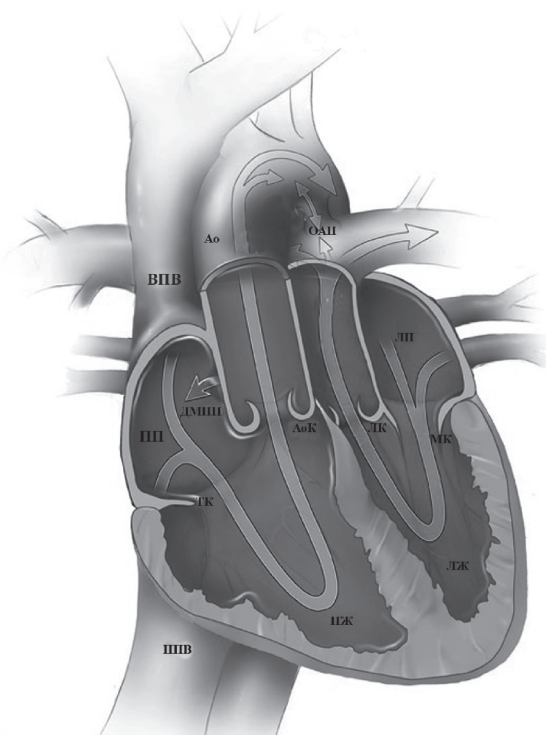


Рис.1. Патанатомия полной транспозиции магистральных сосудов.

Патологоанатомическими признаками порока являются отхождение аорты от морфологически правого, а легочного ствола от морфологически левого желудочка (рис.1). При простой ТМС образуется два независимых друг от друга круга кро-

воображения. Жизнь новорожденного возможна только при наличии компенсирующих коммуникаций (ОАП, ДМПП, ДМЖП). Наиболее частым сопутствующим пороком является ДМЖП.

При простой ТМС сатурация кислорода в правом предсердии снижена. Кровь со сниженным содержанием кислорода выбрасывается в транспозированную аорту, а насыщенная кислородом через левый желудочек в транспозированную легочную артерию и легкие.

При корригированной ТМС морфологически правый желудочек обеспечивает системную циркуляцию, а морфологически левый желудочек легочную. При этой форме ТМС хирургическая коррекция не показана в связи с отсутствием нарушения гемодинамики.

При наличии достаточного шунта между большим и малым кругом кровообращения ребенок

рождается с выраженным общим цианозом. Однако одышно-цианотических приступов при ТМС не бывает. Через несколько дней проявляются признаки недостаточности кровообращения (тахикардия, увеличение печени, одышка). Аускультативная картина при ТМС не выражена. На ЭКГ возможна гипертрофия правых отделов сердца. В более поздние сроки появляется характерная рентгенологическая картина «яйцо на боку», усиление легочного рисунка. Окончательный диагноз устанавливается при ЭхоКГ исследовании. МСКТ с контрастированием производится для исключения сопутствующих пороков сердца (рис. 2).

При естественном течении простой ТМС 90% больных детей не доживают до 2 лет. Причина смерти: недостаточность кровообращения, тяжелая гипоксия и ацидоз [11].

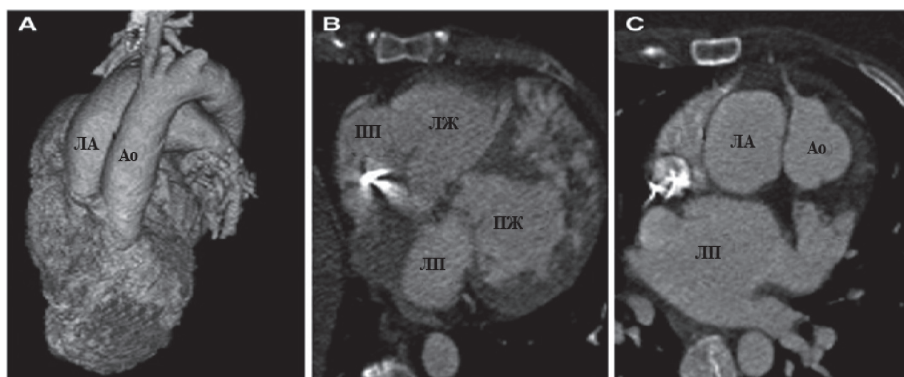


Рис. 2. Томограмма в 2D и 3D режиме сердца больного с ТМС.

Показанием к операции при простой ТМС является состояние ребенка. Ребенку, находящемуся в критическом состоянии в не зависимости от воз-

раста, производят закрытую баллонную атриосептотомию по Rashkind. Используют простагландин E1 для предотвращения закрытия ОАП.

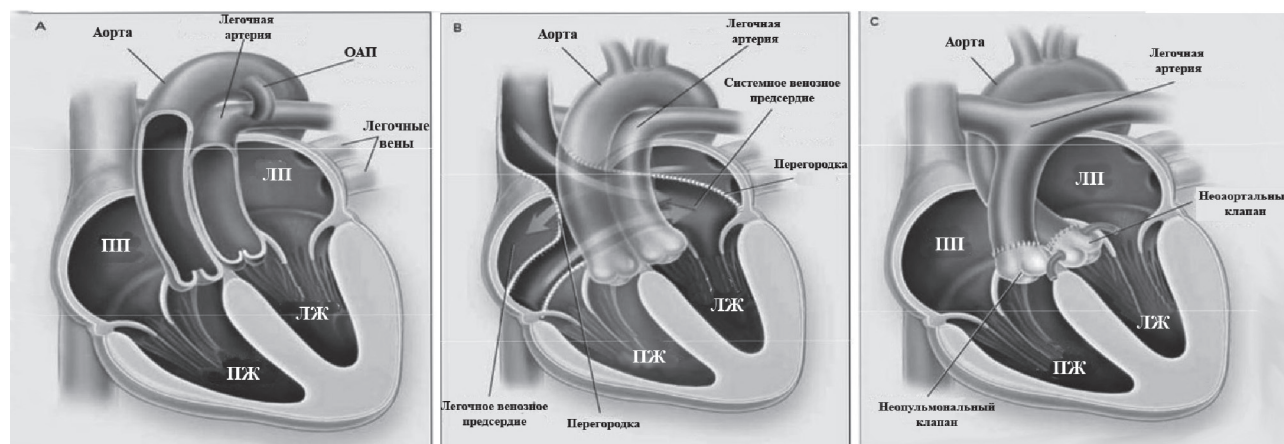


Рис. 3. Коррекция простой ТМС по Мастарду «переключение предсердий» (С), и по Jatene «arterial-switch» (В).

С исторической точки зрения представляют интерес паллиативные, интракардиальные гемодинамические коррекции простой ТМС, при которых венозная кровь из сосудов большого круга поступает в легкие через левые отделы сердца, а воз-

вращается по легочным венам в правые отделы и в аорту (операции Сеннинга и Мастарда) (зис. 3.). Этой техникой было прооперировано 3 больных из которых 2 больных выписались в стабильном состоянии, в одном случае был летальный исход на 3-е сутки после операции.

Однако в связи с рядом недостатков (деформация путей оттока, необходимость повторных операций, высокая летальность >10–20%) эти операции широко не используются.

Операцией выбора при радикальной коррекции простой ТМС является радикальная коррекция по Jatene (1975) – переключение транспозированных магистралей с перемещением устьев коронарных артерий (см. рис. 3.) [12, 13]. Переключением транспозированных магистралей прооперировано 5 больных, из которых 4 выписались в стабильном состоянии, в одном случае был летальный исход на 2-е сутки после операции.

Аорта (спереди) и легочная артерия (сзади) пересечены, что позволяет визуализировать правую и левую коронарные артерии. Коронарные артерии отсечены от соответствующих синусов вместе с лоскутами артериальной стенки. Эквивалентные сегменты стенки легочной артерии (которая станет неоаортой) удалены. Аортокоронарные лоскуты пришиты к проксимальной неоаорте. Выполнен анастомоз левой и правой коронарных артерий с неоаортой. Завершающие этапы операции.

Непосредственные и отдаленные результаты операции по Jatene хорошие [12,13].

Аномалия Эбштейна

Аномалия Эбштейна – редкий ВПС, характеризующийся смещением створок трехстворчатого клапана в полость правого желудочка (рис. 4).

Встречается в 1% случаев всех ВПС [14,15,16,17,18]. У 50% пациентов имеется межпредсердное сообщение, у четверти – добавочные проводящие пути, часто являющиеся причиной суправентрикулярных аритмий [19]. Желудочковые аритмии и синдром WPW встречается в 10–18% [20]. Основная причина смерти с аномалией Эбштейна – застойная сердечная недостаточность и аритмии.

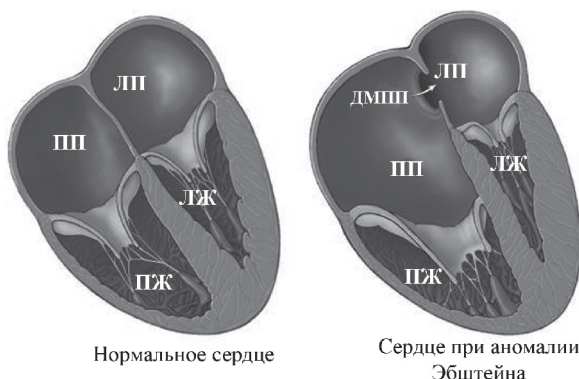


Рис. 4. Патологическая анатомия аномалии Эбштейна.

Различают четыре типа аномалии:

1. Передняя створка большая, подвижная, задняя и септальная смещены или отсутствуют. Раз-

мер атриализированной камеры желудочка относительно маленький.

2. Передняя, задняя, и часто септальная створки присутствуют, но они относительно малы и смещены по направлению к верхушке. Размер атриализированной камеры желудочка умеренно большой.

3. Передняя створка имеет ограничения в движении и укорочена, имеет слившиеся укороченные хорды. Часто наблюдается прямое вставление папиллярных мышц в переднюю створку. Задняя и септальная смещены, диспластичны. Размер атриализированной камеры желудочка большой.

4. Передняя створка значительно деформирована и смещена во внутрь выходного тракта правого желудочка. Хорды могут отсутствовать или присутствовать только несколько из них, характерно также прямое вставление папиллярных мышц в выступающий край клапана. В типичном случае задняя створка диспластична или отсутствует, а септальная представлена гребнем фиброзной ткани. Почти вся полость правого желудочка атриализирована.

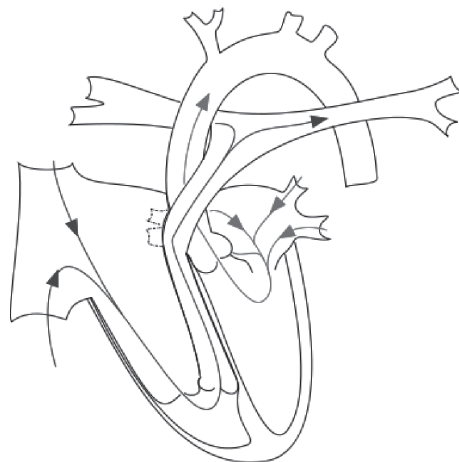


Рис. 5. Патофизиология аномалии Эбштейна.

Уменьшенная полость ПЖ приводит к снижению ударного объема ПЖ и легочного кровотока. Деформация трехстворчатого клапана нарушает его компетентность и ведет к возврату венозной крови в ПП во время систолы ПЖ. Развивается гипертрофия и дилатация ПП. Повышение давления в ПП, при наличии межпредсердного сообщения, приводит к сбросу венозной крови в ЛП и артериальной гипоксемии (рис. 5).

Клиническое проявление аномалии Эбштейна зависит от степени недостаточности трехстворчатого клапана, выраженности сужения отверстия между приточным и выходным отделами правого желудочка, величины сброса крови через ДМПП и нарушения сердечного ритма.

У новорожденных с 3 и 4 типом аномалией Эбштейна после закрытия ОАП развивается тяжелая гипоксемия.

Больные предъявляют жалобы на утомляемость, одышку. Кожные покровы цианотичны. При аускультации выслушиваются глухие сердечные тоны. На рентгенограмме увеличение размеров правого предсердия, обедненный легочный кровоток (рис. 6). На ЭКГ гипертрофия и дилатация правого предсердия, высокий зубец Р в грудных отведениях, характерен синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. Окончательный диагноз устанавливается при ЭхоКГ и правой контрастной атриографии.

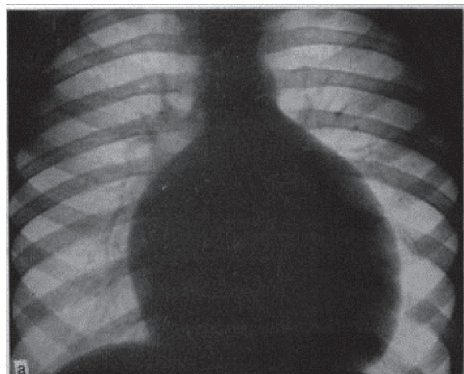


Рис. 6. Рентгенограмма больного с аномалией Эбштейна.

Также для выбора оптимальной тактики реконструктивных вмешательств, планирования объема предстоящей хирургической коррекции у больных

с аномалией Эбштейна использован метод мультислайсной спиральной компьютерной томографии (МСКТ).

При диагностике аномалии Эбштейна на мультислайсной компьютерной томографии было возможно определение объема истинного правого желудочка в фазе систолы и фазе диастолы. Кроме этого удавалось визуально оценить область атриализованной части правого желудочка (рис.7).

Пациенты с грубой патологией погибают в течение первого месяца жизни (около 25 % больных). До 6 мес. доживают 68 %, до 5 лет–64 %, в последующем кривая стабилизируется [21, 22, 23, 24]. У неоперированных больных причинами смерти становятся постепенно прогрессирующая сердечная недостаточность и нарушения ритма. Состояние может улучшаться после операции соединения (анастомоза) между верхней поллой веной и правой легочной артерией – для облегчения прохождения венозной крови в систему легочного кровотока.

Тактика лечения определяется степенью тяжести самой болезни и сопутствующими пороками. Наличие жалоб больного и неэффективность консервативного лечения являются показанием к хирургическому лечению. Добавочные проводящие пути могут подвергаться радиочастотной абляции. Факторами риска вероятности неблагоприятного исхода абляции являются:

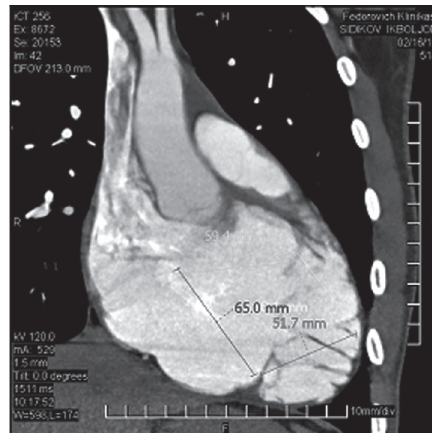
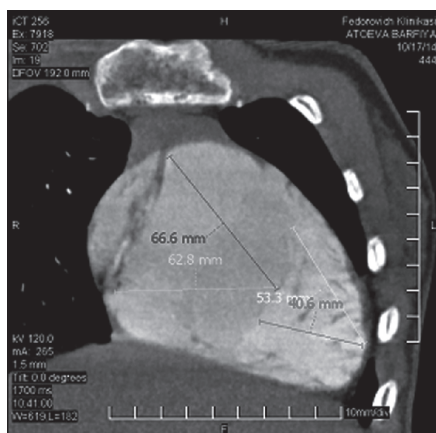


Рис. 7. МСКТ-картина больных с аномалией Эбштейна. Произведено измерение истинного объема правого желудочка и атриализованной ее части.

- 1) локализация добавочных проводящих путей вдоль атриализованного правого желудочка;
- 2) множественные добавочные проводящие пути.

Показаниями к хирургическому лечению аномалии Эбштейна являются недостаточность кровообращения больного по NYHA класс III–VI, рефрактерные предсердные и желудочковые аритмии, эмболия в анамнезе.

Хирургическое лечение аномалии Эбштейна может быть осуществлено в один или несколько этапов. Реконструктивные операции включают ис-

правление трикуспидального клапана, его перемещение, замещение, пликацию атриализованной камеры правого желудочка, операции De Vega, закрытие всех межпредсердных сообщений (рис. 8, 9), операцию с двунаправленным анастомозом Гленна, модификации операции Фонтена, в частности так называемую «полуторную коррекцию». Показанием к двунаправленному анастомозу Гленна является массивная трикуспидальная недостаточность со сниженной сократимостью правого желудочка (Рис. 10). При бессимптомном течении заболевания оперативное лечение не показано.

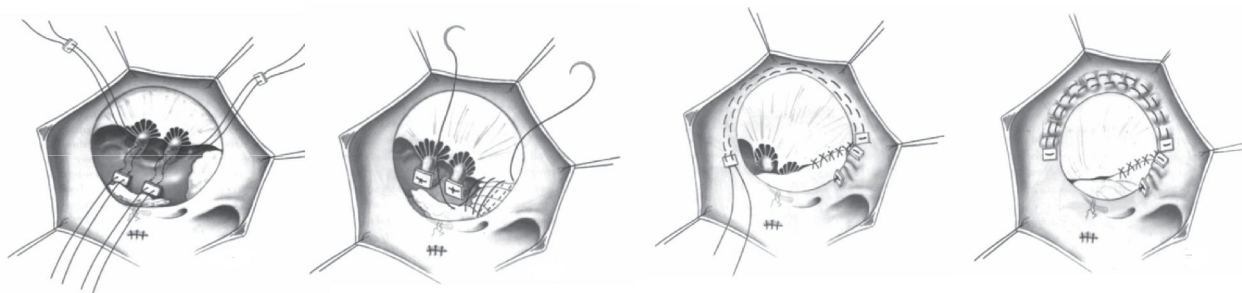


Рис. 8. Этапы пластики трехстворчатого клапана при аномалии Эбштейна.

Основание каждой папиллярной мышцы сдвинуто по направлению вентрикулярной перегородки матрасными швами, закрыто овальное окно, осуществляется задняя аннулопластика до уровня коронарного синуса. Для дальнейшего сужения трикуспидального кольца осуществляется передняя аннулопластика кисетным швом. Выполненная корректирующая процедура позволяет передней створке функционировать как монокуспидальный клапан (см. рис. 8). Этот вид опера-

ции мы применили у 3 больных. Получен хороший результат.

При невозможности выполнить пластическую коррекцию трехстворчатого клапана при аномалии Эбштейна производится его протезирование биологическим протезом (си. рис. 9). Для снижения риска повреждения проводящих путей протез фиксируется на 2 см выше коронарного синуса. Такой тип операции был выполнен двум пациентам, оба выписались в удовлетворительном состоянии.

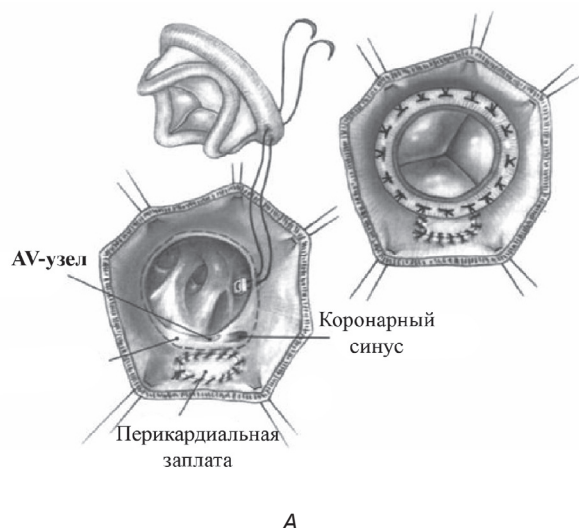


Рис. 9. Биопротезирование клапаном Carpentier-Edwards при аномалии Эбштейна.

Произведен анастомоз верхней полой вены с правой легочной артерией (рис. 10А). Отдаленные результаты операций по коррекции аномалии Эбштейна у 90% больных расцениваются как удовлетворительные. Летальность в отдаленном периоде достигает 10% в основном от тромбоэмболических осложнений и при нарушении сердечного ритма. Всего произведено 8 гемодинамических коррекций при ЕЖС, 7 операций прошли удачно.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее информативным методом диагностики вариантной анатомии врожденных пороков сердца является мультислайсная компьютерная томография. Она позволяет заранее определить

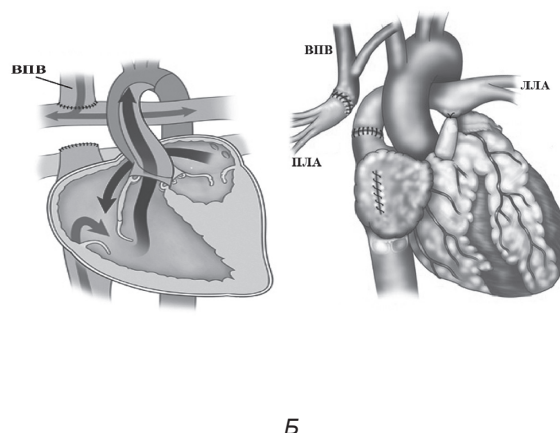


Рис. 10. Операция Гленна (А) и Фонтана (Б) при ЕЖС.

анатомические особенности при планировании объема реконструктивных вмешательств в зоне интереса и объективно оценить полученные результаты в пред-и послеоперационном периоде.

В диагностике аномалии Эбштейна ведущая роль принадлежит эхокардиографии. Однако при выраженной атриализации ПЖ, особенно при оценке функциональной части, возможности эхокардиографии ограничены и в подобных случаях наиболее информативным диагностическим методом выбора является мультислайсная компьютерная томография, позволяющая определить степень дистопии створок трикуспидального клапана.

2. В вопросах предоперационной оценки и визуализации анатомических компонентов ВТЛЖ, корня и восходящего отдела аорты, в том числе

и аневризм восходящей аорты с/без расслоением спиральная мультислайсная компьютерная томография является на сегодняшний день, на наш взгляд, наиболее информативным и малоинва-

зивным методом обследования при планировании объема хирургических вмешательств.

3. В послеоперационном периоде МСКТ помогает определить степень эффективности хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухарева Г. Э. Компьютерная и магнитно-резонансная томография: новые возможности в диагностике патологии аорты у детей. Функциональная и лабораторная диагностика патологических состояний. 2010
2. Габуния Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография клинической диагностики. – М.: Медицина, 1995. – 96 с.
3. Габуния Р.И., Колесникова Е.К. Основы компьютерной томографии // Клиническая рентгенодиагностика. – М.: Медицина, 1985. – Т. 4. – С. 281–353.
4. Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография – основа мощи современной рентгенологии // Медицинская визуализация. – 2005. – № 6. – С. 139–143.
5. Позмогов А.И., Терновой С.К., Бабий А.С., Лепихин Н.М. Томография грудной клетки. – Киев: Здоровье, 1992. – С. 288.
6. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: Учебное пособие: В 2 т.: Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1.
7. Bianca S., Ettore G. Sex ratio imbalance in transposition of the great arteries and possible agricultural environmental risk factors. *Images Paediatr Cardiol.* 2001, 8: 10–14. Google Scholar
8. Sampayo F., Pinto F.F. The sex distribution of congenital cardiopathies. *Acta Med Port.* 1994, 7: 413. PubMed Google Scholar
9. Samánek M. Boy girl ratio in children born with different forms of cardiac malformation: a population-based study. *Pediatr Cardiol.* 1994, 15: 53–7. PubMed Google Scholar
10. Liebman J., Cullum L., Belloc N. Natural history of transposition of the great arteries: anatomy and birth and death characteristics. *Circulation.* 1969, 40: 237–62. View Article PubMed Google Scholar
11. Losay J., Touchot A., Serraf A., Litvinova A., Lambert V., Piot J.D., Lacour-Gayet F., Capderou A., Planche C. Late Outcome After Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. *Circulation.* 2001, 104: 121–6. 10.1161/hc37t1.094716. View Article Google Scholar
12. Angeli E., Raissy O., Bonnet D., Sidi D., Vouhé P.R. Late reoperations after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008, 34: 32–6. 10.1016/j.ejcts.2008.04.007. View Article PubMed Google Scholar
13. Keith J.D., Rowe R.D., Vlad P. *Heart Disease in Infancy and Childhood.* New York, NY: Macmillan Co; 1958.
14. Perloff J.K. *The Clinical Recognition of Congenital Heart Disease.* 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2003.
15. Correa-Villasenor A., Ferencz C., Neill C.A., Wilson P.D., Boughman J.A., for the Baltimore-Washington Infant Study Group. Ebstein's malformation of the tricuspid valve: genetic and environmental factors. *Teratology.* 1994; 50: 137–147. CrossRef Medline
16. Frescura C., Angelini A., D'Aliento L., Thiene G. Morphological aspects of Ebstein's anomaly in adults. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 48: 203–208. CrossRef Medline
17. Edwards W.D. Embryology and pathologic features of Ebstein's anomaly. *Prog Pediatr Cardiol.* 1993; 2: 5–15. Medline
18. باتك A Practical Approach to Clinical Echocardiography, p.119 Jaypee Brothers, First Edition 2014, ISBN 978–93–5152–140–2.
19. Khairy P., Marelli A.J. (December 2007). «Clinical use of electrocardiography in adults with congenital heart disease». *Circulation.* 116 (23): 2734–46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.691568. PMID 18056539
20. McElhinney D.B., Salvin J.W., Colan S.D., Thiagarajan R., Crawford E.C., Marcus E.N., del Nido P.J., Tworetzky W. Improving outcomes in fetuses and neonates with congenital displacement (Ebstein's malformation) or dysplasia of the tricuspid valve. *Am J Cardiol.* 2005; 96: 582–586. CrossRef Medline
21. Celermajer D.S., Dodd S.M., Greenwald S.E., Wyse R.K., Deanfield J.E. Morbid anatomy in neonates with Ebstein's anomaly of the tricuspid valve: pathophysiologic and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1049–1053. CrossRef Medline
22. Yetman A.T., Freedom R.M., McCrindle B.W. Outcome in cyanotic neonates with Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 749–754. CrossRef Medline
23. Celermajer D.S., Cullen S., Sullivan I.D., Spiegelhalter D.J., Wyse R.K., Deanfield J.E. Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1041–1046. CrossRef Medline
24. Barata I.A. (August 2013). «Cardiac emergencies». *Emergency Medicine Clinics of North America.* 31 (3): 677–704. doi:10.1016/j.emc.2013.04.007. PMID 23915599.



ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОГЕНОМНЫХ (GWAS) РЕЗУЛЬТАТОВ В ПОНИМАНИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ХЕГАЙ Т.Р., КАСИМОВА М.С.

Республиканский научный центр иммунологии, г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ПАТОФИЗИОЛОГИЯСИДА ТУЛИК ГЕНОМ (GWAS) НАТИЖАЛАРИНИНГ АХАМИЯТИ

Хегай Т.Р., Касимова М.С.

Республика илмий иммунология марказ, Тошкент шаҳар, Ўзбекистон

Мақолада GWAS ёрдамида аниқланган энг ишончли локуслар, шунингдек, касалликнинг мураккаб патофизиологиясини урганиш учун охириги пайтларда қўлланилаётган айрим ёндашувлар—маълум генотип билан булган беморлар туқимасида функционал тадқиқотлар ҳамда микродорй белгилар локусларининг экспрессиясидан тортиб сичконлар моделлари ва хужайра култураларигача булган тадқиқотлар—муҳокама қилинган.

Калит сўзлар: атеросклероз, ЮИК, GWAS, миокард инфаркти, фенотип, генотип.

SUMMARY

SIGNIFICANCE OF GENOME WIDE STUDY (GWAS) RESULTS IN UNDERSTANDING THE PATHOPHYSIOLOGY OF CORONARY HEART DISEASE

Hegay T.R., Kasimova M.S.

Republican scientific center of immunology, Tashkent, Uzbekistan

Summary. The article discusses the most reliable loci identified by GWAS, and some of the approaches to explore the complex pathophysiology of disease used recently—from expression of quantitative trait loci and functional studies in tissues in patients with certain genotypes to studies of cell cultures and mice models.

Key words: atherosclerosis, GWAS, ischemic heart disease, myocardial infarction, phenotype, genotype

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОГЕНОМНЫХ (GWAS) РЕЗУЛЬТАТОВ В ПОНИМАНИИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Хегай Т.Р., Касимова М.С.

Республиканский научный центр иммунологии, г. Ташкент. Узбекистан

В статье обсуждены наиболее надежные локусы, идентифицированные GWAS, а также некоторые из подходов изучения сложной патофизиологии заболевания, используемые в последнее время—от экспрессии локусов количественных признаков и функциональных исследований в тканях у пациентов с определенными генотипами до исследований клеточных культур и моделей на мышах.

Ключевые слова: атеросклероз, GWAS, ИБС, инфаркт миокарда, фенотип, генотип.

Несмотря на существенные достижения в области биомедицины, заболеваемость и смертность от атеросклеротических заболеваний сердца остаются на недопустимо высоком уровне, в то время как арсенал эффективных терапевтических средств и адекватных целей антиатеросклеротической терапии остается весьма ограниченным. Одной из причин этого неблагоприятного дисбаланса является недостаточное количество верифицированных биомаркеров ССЗ. Первые масштабные полногеномные исследования (GWAS) роли наследственной детерминации в развитии ИБС были представлены в 2007 году. Результаты этих исследований представили многочисленные локусы, ассоциированные с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, большинство которых было вы-

явлено впервые. В данном обзоре мы резюмируем и обсудим последние достижения в понимании патофизиологии гено-фенотипических аспектов ишемической болезни сердца (ИБС). Нами будут обсуждены наиболее надежные локусы, идентифицированные GWAS, а также некоторые из подходов изучения сложной патофизиологии заболевания, используемые в последнее время—от экспрессии локусов количественных признаков и функциональных исследований в тканях у пациентов с определенными генотипами до исследований клеточных культур и моделей на мышах. Понимание механизмов сигнальной реализации генотипического профиля в атерогенезе является необходимым условием для разработки эффективных средств прогнозирования и лечения заболевания.

GWAS ЛОКУСЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Большинство GWAS-исследований, представленных на сегодняшний день, выполнялось при ИБС и составило в общей сложности более 27000 исследований при широком спектре различных форм заболевания у пациентов со стабильной и нестабильной ИБС, выживших пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и пациентов, перенесших коронарную ангиографию [1–16]. При поиске по каталогу GWAS (январь 2017 г.) с жестким ограничением ($P < 10^{-8}$), было представлено 83 значимых локуса для ишемической болезни сердца и 31 для инфаркта миокарда [1, 3–15]. В общей сложности более тридцати тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) были представлены как значимые в реализации ишемической болезни сердца. Если до 2011 года GWAS исследования выполнялись в основном в европейских когортах, то в настоящее время выявлен ряд совершенно новых локусов в популяциях Азии и Ближнего Востока [1, 2, 12, 15, 17, 18].

Наиболее значимым атеросклеротическим локусом является Chr9p21.3 (CDKN2B-AS1). Данный локус показал свою высокую ассоциативность в 12 независимых публикациях GWAS, где показан высокий уровень эффекта (OR–1,3 на аллель) [1, 3, 4, 9–17, 19]. Вторым наиболее часто встречаемым GWAS локусом является Chr6p24.1 (PHACTR1) был описан в шести публикациях (OR–1,10) [9, 10, 12–14, 18]. Третий наиболее часто встречаемый локус локализован в позиции Chr1p13.3 (OR–1, 11) [3, 9, 10, 13, 14].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ GWAS-РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами был проведен ко-сегрегационный анализ значимых GWAS локусов при ИБС с целью выявления функциональной значимости SNP при различных фенотипических признаках и факторах риска в развитии ИБС и ИМ, а именно: связь SNP с липидами, артериальным давлением/гипертензией, диабетическими фенотипами и др. Мы обнаружили, что GWAS локусы для ИБС и ИМ совпадают с 14 локусами липидов (24% всех рискованных локусов), с шестью локусами артериального давления/гипертензии (10%), одним локусом сахарного диабета (2%). И связь двух других локусов и факторов риска составила всего 4%. Однако, более 60% GWAS-локусов не сегрегировались с известными, классическими факторами риска, а значит, более чем у половины выявленных генетических ассоциаций сигнальная природа в патогенезе ИБС все еще неизвестна.

Другим подходом для выявления функции значимых SNP является изучение влияния значимого генотипа на экспрессию мРНК генов и локали-

зация eQTLs. Наиболее оправдано применение этого метода для идентификации «гена виновника» в локусах, содержащих большое количество значимых SNP. Изучение цис-регуляции генетического варианта на полногеномном уровне требует больших когорт, где транскриптомная мРНК экспрессия проанализирована у каждого индивида в связи с GWAS-данными. Используя данный подход Folkersen с соавт. убедительно показали особенности цис-регулирования в пяти локусах (Chr1p13.3: SORT1, PSRC1, CELSR2; Chr2q33.2: NBEAL1; Chr3q22.3: MRAS; Chr6q25.1: MTHFD1L; Chr21q22.11: SLC5A3) в различных сосудистых тканях и образцах печени для значимых SNP из GWAS-исследований ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [20]. Wild и др. [11] провели сравнительный анализ с использованием данных экспрессии мРНК моноцитов у 1494 индивидов из популяционных исследований [21] и нашли три eQTLs (Chr1p13.3: PSRC1; Chr2q33.2: WDR12; Chr10q23.31: LIPA). Результаты на Chr2q33.2 особенно интересны, так как анализ экспрессии в различных тканях привел к разным выводам. Аналогичный подход был предпринят консорциумом C4D, который систематически проверял QTLs на вновь выявленных локусах [9]. Однако, данный перспективный подход имеет свои ограничения по причине необходимости больших когорт с полной коллекцией тканей пациентов для анализа транскриптомной экспрессии.

РОЛЬ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК ЛОКУСОВ CHR9P21.3 (ANRIL) В АТЕРОГЕНЕЗЕ ИБС

Как говорилось выше, Chr9p21.3 является самым подтвержденным локусом в реализации атеросклероза [22,23]. При этом данный локус не связан с общими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым предполагается, что он использует альтернативный механизм действия. Ключевой рискованный гаплотип охватывает приблизительно 50 т.н. [10,14, 24–40] и не содержит белок-кодирующих генов, но содержит 3-конец некодируемой РНК в локусе INK4 (ANRIL). За последние несколько лет публикуется все больше доказательств роли ANRIL в модуляции восприимчивости атеросклероза в связи с Chr9p21.3., и рядом независимых работ показана жесткая регуляция генотипом Chr9p21.3 степени экспрессии ANRIL [22,41–48]. Кроме того, была описана положительная корреляция экспрессии ANRIL с выраженностью атеросклероза при ИБС [44]. Недавние исследования расширили эти результаты, показывая, что избыточная экспрессия ANRIL не только приводит к ускоренной пролиферации, но и увеличивает адгезию и снижает апоптоз, что делает этот локус ключевым в механизмах атерогенеза [45]. На молекулярном уровне, эти эффекты ANRIL реализуются путем регуляции экспрессии

генов с помощью РНК-РНК, РНК-ДНК или РНК-белковых взаимодействий [49–51]. Для ANRIL характерно связывание с эпигенетическим сайленсером Polycomb репрессивных комплексов PRC1 и PRC2 [45, 52, 52], который, в свою очередь, ассоциирован с активирующим белком RYBP и YY1 [45, 54, 55]. Соответственно, модуляция экспрессии ANRIL приводит к эпигенетической регуляции экспрессии генов-мишеней в цис-[53,53] и в транс-регулирование [45,56,57]. Было также показано, что транс-регулирование зависит от Alu-DEIN мотива [58,59], который маркирует промоторы генов-мишеней ANRIL и отражается в транскриптах РНК ANRIL. Функциональная значимость этих Alu мотивов в ANRIL была подтверждена определением делеции и процессов мутагенеза, реверсивного транс-регулирования и восстановления нормальных клеточных функций [45]. Недавняя работа Жеск и др. также показала, что Alu мотивы встраиваются в некодирующие участки РНК, которые могут представлять собой неактивные изоформы для ANRIL [41,60]. Таким образом, надежная ассоциация ANRIL с генотипом риска, его корреляция с тяжестью атеросклероза, а также функциональные данные говорят о том, что ANRIL является в эффекторным геном Chr9p21.3. Представленные работы не только расширили понимание функции ANRIL, но и предлагают новый молекулярный механизм для ncRNA-опосредованного транс-регулирования.

НЕИЗВЕСТНЫЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО, НО ГЕНЕТИЧЕСКИ ЭФФЕКТОРНЫЙ ЛОКУС CHR6P24 (PHACTR1).

Локус Chr6p24. является вторым по значимости GWAS-хитом для пациентов с ИБС и ИМ. Его значимость была показана в европейских, азиатских и ближневосточных популяциях и, по-видимому, он актуален для всех этнических групп [1, 9, 10, 13, 14, 18, 19]. Кроме того, показана его роль для процессов кальцификации коронарной артерии на значительных когортах [33]. Но, несмотря на значимость этого локуса, до сих пор практически ничего не известно о механизме Chr6p24.1 в атерогенезе. Регион содержит единственный ген, регулирующий белок фосфатазы и актин 1 (PHACTR1), охватывающий очень большое геномное расстояние 500 т.н., и простирающийся на 3 гаплотипических блока. Основные, значимые SNP для ИБС и ИМ находятся в проксимальном гаплотипическом блоке, и те же SNP были определены в других независимых GWAS-исследованиях при мигрени, патологии бедренной шейки у женщин и при нарушениях пульса у 63 китайских родственных пар [34–36]. Тем не менее, эти результаты не были надежно воспроизведены, и их значимость до сих пор неясна. PHACTR1 наиболее высоко экспрессируется в человеческом сердце и головном мозге [61] и является членом семейства белков,

которые связываются с актином и взаимодействуют с белком фосфатазы 1 (PP1) [62]. PP1 является вездесущим ферментом, регулирующим основные клеточные процессы, такие как прогрессия клеточного цикла, синтез белка, сокращение мышц, углеводный обмен, транскрипция и нейрональная сигнализация [63]. Для PHACTR1 была описана роль в миграции клеток, мотильности и инвазивности рака молочной железы и в опухолевых клетках меланомы [64,65]. Кроме того, PHACTR1 экспрессируется в эндотелиальных клетках и участвует в регуляции эндотелиального тубулогенеза и апоптоза [66,67]. Таким образом, несмотря на то, что PHACTR1 является очевидным кандидатом в Chr6p24.1 в процессах патофизиологии ИБС, текущих данных о его функционировании недостаточно, и механизм его роли в атерогенезе до сих пор неясен.

РЕГУЛЯЦИЯ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛОКУСАМИ CHR1P13.3 И ИХ РОЛЬ ПРИ ИБС

Впервые Chr1p13.3 локус был обнаружен в первой волне GWAS-работ, изучающей ИБС, еще до того, как он был идентифицирован в качестве основного GWAS-хита в процессах регуляции уровня холестерина [68–70]. Генетическая изменчивость в локусе связана с пониженным ЛНП-холестерином в плазме и снижением риска развития ИБС [10,71,38]. Предполагалось, что Chr1p13.3 оказывает свое влияние на атеросклероз путем модулирования уровней ЛНП-холестерина. Основные ИБС-и ЛПНП-значимые SNP расположены в гаплотипическом блоке, кодирующем три гена CELSR2, PSRC1 и MYBPHL. Команда Wild с соавт., обнаружила дифференциальную экспрессию локуса PSRC1 в моноцитах, в зависимости от фенотипа ИБС [11]. Наибольшее число представленных работ о функции локуса были посвящены SORT1, который расположен в гаплотипическом блоке дистальной части PSRC1, CELSR2 и MYBPHL. Schadt с соавт. [72] и Folkersen с соавт. [20] обнаружили, что экспрессия mPHK CELSR2, PSRC1 и SORT1 были тесно взаимосвязаны с Chr1p13.3 в печени. Хотя SORT1 высоко экспрессируется во многих тканях, генотип-зависящее дифференцированное регулирование наблюдалось только в печени [20]. SORT1 является членом семейства VSP10P сортировочных рецепторов, которые интенсивно изучались в области неврологии и прямых белков посредством секреторных и эндоцитических путей клетки [73,74]. В 2010 году три независимые группы опубликовали первые работы о механизмах вклада SORT1 в ЛНП-метаболизм: первое исследование изучало избыточно экспрессируемый SORT1 в клетках HEK293, что привело к увеличению поглощения ЛПНП и белка, родственного ЛПНП-рецептору [71]. Другая группа исследователей использовала вирусную сверх-экспрессию в печени

мышей, где было показано, что повышение экспрессии SORT1 уменьшало уровни липопротеинов низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП) за счет снижения секреции печеночных ЛОНП. А при отключении функции SORT1 (ген-нокдаун) были получены противоположные результаты [75]. Результаты третьей статьи, основанные на изучении мышей с ЛНП рецептором/фоном, показали, что полный дефицит SORT1 смягчает гиперхолестеринемию и атеросклероз [76]. Дополнительные исследования на субклеточном уровне показали, что SORT1 взаимодействует с ApoB100 в аппарате Гольджи, способствуя тем самым формированию и печеночному экспорту липопротеидов, содержащих аполипопротеин В [76]. Авторы другой, относительно недавней работы [77] объединили вышеописанные гипотезы о функции SORT1, и его роли в метаболизме липопротеинов. Была предложена модель, в которой печеночная SORT1 связывает внутриклеточные ApoB100-содержащие частицы в Гольджи и внеклеточный ЛНП на плазматической мембране, а затем ведет их к лизосомальной деградации. Было предложено, что и полное отсутствие, и повышенная экспрессия SORT1—приводят к уменьшению секреции ApoB и ЛОНП, тогда как промежуточная экспрессия SORT1 приводит к увеличению секреции [77]. Хотя общие варианты в SORT1 имеют слабовыраженный эффект на ЛНП-холестерин, недавняя публикация представила данные, демонстрирующие отсутствие значимой роли SORT1-миссенс-мутаций в реализации гиперхолестеринемии [78]. Все еще очень мало из-

вестно о функциях PSRC1, CELSR2 и MYBPHL, которые ближе к основным SNPs локусам Chr1p13.3.

ВЫВОДЫ

К настоящему времени GWAS-исследования выявили более тридцати тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Сорок процентов этих локусов совпадает с геномными локусами классических факторов риска, в то время как механизмы остальных 60% остаются неясными. Наиболее значимые SNP, подтвержденные репликативно и функционально, расположены в локусах Chr9p21.3, Chr6p24.1 и Chr1p13.3. Предполагается патофизиологическая роль в развитии ИБС генов Chr9p21.3 путем эпигенетической модификации хроматина ncRNA ANRIL. Механизмы функциональной реализации SNP в Chr6p24.1 остаются неясными, а Chr1p13.3, вероятно, работает посредством воздействия на процессы регуляции ЛНП.

Несмотря на большое количество масштабных полногеномных работ при ИБС, понимание механизмов реализации большинства GWAS локусов при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях является весьма ограниченным. Хотя некоторые из этих локусов пересекаются с известными факторами риска, что предполагает потенциальную причинную связь, большинство из них остаются по-прежнему совершенно неизвестными и требуют дальнейшего исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. A genome-wide association study reveals susceptibility loci for myocardial infarction/coronary artery disease in Saudi Arabs/ Wakil, Salma M. et al. *Atherosclerosis*, Volume 245, 62–70
2. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease/ Nikpay M. et al. *Nature Genetics* 47, 1121–1130 (2015) doi:10.1038/ng.3396
3. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genome-wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007; 357:443–453.
4. WTCCC. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447:661–678.
5. Tregouet D.A., König I.R., Erdmann J. et al. Genome-wide haplotype association study identifies the SLC22A3-LPAL2-LPA gene cluster as a risk locus for coronary artery disease. *Nat Genet* 2009; 41:283–285.
6. Erdmann J., Grosshennig A., Braund P.S. et al. New susceptibility locus for coronary artery disease on chromosome 3q22.3. *Nat Genet* 2009; 41:280–282.
7. Erdmann J., Willenborg C., Nahrstaedt J. et al. Genome-wide association study identifies a new locus for coronary artery disease on chromosome 10p11.23. *Eur Heart J* 2011; 32:158–168.
8. Reilly M.P., Li M., He J. et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies. *Lancet* 2011; 377:383–392.
9. Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43:339–344.
10. This is a large GWAS of coronary artery disease in Europeans and South Asians by the C4D consortium, adding five new loci of coronary artery disease and systematically testing for eQTLs at these loci.
11. Schunkert H., König I.R., Kathiresan S. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43:333–338.

12. This is the currently largest meta-analysis of 14 GWAS of coronary artery disease by the CARDIoGRAM consortium, comprising 22 233 cases and 64 762 controls of European descent with follow-up in additional 56 682 individuals. The study confirmed 10 previously reported loci and added 13 new loci.
13. Wild P.S., Zeller T., Schillert A. et al. A genome-wide association study identifies LIPA as a susceptibility gene for coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4:403–412.
14. Lee J.Y., Lee B.S., Shin D.J. et al. A genome-wide association study of a coronary artery disease risk variant. *J Hum Genet* 2013; 58:120–126.
15. CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013;45:25–33.
16. CARDIoGRAMplusC4D consortium follow-up of the top 6226 SNPs with $P < 0.01$ from CARDIoGRAM in 63 746 coronary artery disease cases and 130 681 controls, adding 15 additional loci to the list. The study systematically tested for overlap with risk factors for coronary artery disease.
17. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 2009; 41:334–341.
18. Aoki A., Ozaki K., Sato H. et al. SNPs on chromosome 5p15.3 associated with myocardial infarction in Japanese population. *J Hum Genet* 2011; 56:47–51.
19. Hindorf L.A., Sethupathy P., Junkins H.A. et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:9362–9367.
20. Takeuchi F., Yokota M., Yamamoto K. et al. Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese. *Eur J Hum Genet* 2012; 20:333–340.
21. Hager J., Kamatani Y., Cazier J.B. et al. Genome-wide association study in a Lebanese cohort confirms PHACTR1 as a major determinant of coronary artery stenosis. *PLoS One* 2012; 7:e38663.
22. Lu X., Wang L., Chen S. et al. Genome-wide association study in Han Chinese identifies four new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2012; 44:890–894.
23. Folkersen L., van't Hooft F., Chernogubova E. et al. Association of genetic risk variants with expression of proximal genes identifies novel susceptibility genes for cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2010; 3:365–373.
24. Zeller T., Wild P., Szymczak S. et al. Genetics and beyond—the transcriptome of human monocytes and disease susceptibility. *PLoS One* 2010; 5:e10693.
25. Holdt L.M., Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32:196–206.
26. Roberts R., Stewart A.F. 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease. *Clin Chem* 2012; 58:104–112.
27. Lanktree M.B., Dichgans M., Hegele R.A. Advances in genomic analysis of stroke: what have we learned and where are we headed? *Stroke* 2010; 41:825–832.
28. Gieger C., Radhakrishnan A., Cvejic A., et al. New gene functions in megakaryopoiesis and platelet formation. *Nature* 2011; 480:201–208.
29. Ramdas W.D., van Koolwijk L.M., Ikram M.K. et al. A genome-wide association study of optic disc parameters. *PLoS Genet* 2010; 6:e1000978.
30. Sanson M., Hosking F.J., Shete S. et al. Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk. *Hum Mol Genet* 2011; 20:2897–2904.
31. Wiggs J.L., Yaspan B.L., Hauser M.A. et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet* 2012; 8:e1002654.
32. Bei J.X., Li Y., Jia W.H. et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42:599–603.
33. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J. et al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42:504–507.
34. Yasuno K., Bilguvar K., Bijlenga P. et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet* 2010; 42:420–425.
35. Uno S., Zembutsu H., Hirasawa A. et al. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet* 2010; 42:707–710.
36. O'Donnell C.J., Kavousi M., Smith A.V. et al. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124:2855–2864.
37. Zeggini E., Scott L.J., Saxena R. et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40:638–645.
38. Freilinger T., Anttila V., de Vries B. et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet* 2012; 44:777–782.
39. Kiel D.P., Demissie S., Dupuis J., et al. Genome-wide association with bone mass and geometry

- in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genet* 2007; 8 (Suppl 1):S1.
40. Zhang D., Pang Z., Li S. et al. Genome-wide linkage and association scans for pulse pressure in Chinese twins. *Hypertens Res* 2012; 35:1051–1057.
 41. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466:707–713.
 42. Kottgen A., Pattaro C., Böger C.A., et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42:376–384.
 43. Shi J., Potash J.B., Knowles J.A. et al. Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011; 16:193–201.
 44. Burd C.E., Jeck W.R., Liu Y. et al. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated noncoding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010; 6:e1001233.
 45. Cunningham M.S., Santibanez Koref M., Mayosi B.M. et al. Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression. *PLoS Genet* 2010; 6:e1000899.
 46. Folkersen L., Kyriakou T., Goel A. et al. Relationship between CAD risk genotype in the chromosome 9p21 locus and gene expression. Identification of eight new ANRIL splice variants. *PLoS One* 2009; 4:e7677.
 47. Holdt L.M., Beutner F., Scholz M. et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:620–627.
 48. Holdt L.M., Hoffmann S., Sass K. et al. Alu elements in ANRIL non-coding RNA at chromosome 9p21 modulate atherogenic cell functions through transregulation of gene networks. *PLoS Genet* 2013; 9:e1003588. This is a comprehensive study of molecular mechanism of ANRIL ncRNA at Chr9p21 in trans-regulation and pro-atherogenic cell functions
 49. Jarinova O., Stewart A.F., Roberts R. et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:1671–1677.
 50. Johnson A.D., Hwang S.J., Voorman A. et al. Resequencing and clinical associations of the 9p21.3 region: a comprehensive investigation in the Framingham heart study. *Circulation* 2013; 127:799–810.
 51. Liu Y., Sanoff H.K., Cho H. et al. INK4/ARF transcript expression is associated with chromosome 9p21 variants linked to atherosclerosis. *PLoS One* 2009; 4:e5027.
 52. Hung T., Chang H.Y. Long noncoding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms. *RNA Biol* 2010; 7:582–585.
 53. Lee J.T. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science* 2012; 338:1435–1439.
 54. Wapinski O., Chang H.Y. Long noncoding RNAs and human disease (vol 21, pg 354, 2011). *Trends in Cell Biology* 2011; 21:561–1561.
 55. Kotake Y., Nakagawa T., Kitagawa K. et al. Long noncoding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15 (INK4B) tumor suppressor gene. *Oncogene* 2011; 30:1956–1962.
 56. Yap K.L., Li S., Munoz-Cabello AM, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol Cell* 2010; 38:662–674.
 57. Gonzalez I., Busturia A. High levels of dRYPB induce apoptosis in *Drosophila* imaginal cells through the activation of reaper and the requirement of trithorax, dredd and dFADD. *Cell Res* 2009; 19:747–757.
 58. Gregoire S., Karra R., Passer D., et al. Essential and unexpected role of YY1 to promote mesodermal cardiac differentiation. *Circ Res* 2013; 112:900–910.
 59. Congrains A., Kamide K., Katsuya T. et al. CVD-associated noncoding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 419:612–616.
 60. Sato K., Nakagawa H., Tajima A. et al. ANRIL is implicated in the regulation of nucleus and potential transcriptional target of E2F1. *Oncol Rep* 2010; 24:701–707.
 61. Deininger P.L., Jolly D.J., Rubin C.M. et al. Base sequence studies of 300 nucleotide renatured repeated human DNA clones. *J Mol Biol* 1981; 151:17–33.
 62. Weibrecht I., Gavrilovic M., Lindbom L. et al. Visualising individual sequencespecific protein-DNA interactions in situ. *N Biotechnol* 2012; 29:589–598.
 63. Jeck W.R., Sorrentino J.A., Wang K. et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. *RNA* 2013; 19:141–157.
 64. Nagase T., Kikuno R., Hattori A. et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XIX. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res* 2000; 7:347–355
 65. Allen P.B., Greenfield A.T., Svenningsson P. et al. Phactrs 1–4: A family of protein phosphatase 1 and actin regulatory proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:7187–7192.
 66. Peti W., Nairn A.C., Page R. Structural basis for protein phosphatase 1 regulation and specificity. *FEBS J* 2013; 280:596–611.
 67. Fils-Aime N., Dai M., Guo J. et al. MicroRNA–584 and the protein phosphatase and actin regulator 1 (PHACTR1), a new signaling route through which transforming growth factor-beta mediates the

- migration and actin dynamics of breast cancer cells. *J Biol Chem* 2013; 288:11807–11823.
68. Wiezlak M., Diring J., Abella J. et al. G-actin regulates the shuttling and PP1 binding of the RPEL protein Phactr1 to control actomyosin assembly. *J Cell Sci* 2012; 125:5860–5872.
69. Allain B., Jarray R., Borriello L. et al. Neuropilin-1 regulates a new VEGF-induced gene, Phactr-1, which controls tubulogenesis and modulates lamellipodial dynamics in human endothelial cells. *Cell Signal* 2012; 24:214–223.
70. Jarray R., Allain B., Borriello L. et al. Depletion of the novel protein PHACTR-1 from human endothelial cells abolishes tube formation and induces cell death receptor apoptosis. *Biochimie* 2011; 93:1668–1675.
71. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet* 2008; 40:189–197.
72. Sandhu M.S., Waterworth D.M., Debenham S.L. et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet* 2008; 371:483–491.
73. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U. et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet* 2008; 40:161–169.
74. Linsel-Nitschke P., Heeren J., Aherrahrou Z. et al. Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2010; 208:183–189.
75. Schadt E.E., Molony C., Chudin E. et al. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol* 2008; 6:e107.
76. Willnow T.E., Kjolby M., Nykjaer A. Sortilins: new players in lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22:79–85.
77. Willnow T.E., Petersen C.M., Nykjaer A. VPS10P-domain receptors—regulators of neuronal viability and function. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:899–909.
78. Musunuru K., Strong A., Frank-Kamenetsky M. et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 2010; 466:714–719.
79. Kjolby M., Andersen O.M., Breiderhoff T. et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab* 2010; 12:213–223.
80. Strong A., Ding Q., Edmondson A.C. et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest* 2012; 122:2807–2816.
81. Tveten K., Strom T.B., Cameron J. et al. Mutations in the SORT1 gene are unlikely to cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2012; 225:370–375.



COMPREHENSIVE STUDY OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN WOMEN AFTER MENOPAUSE

**ERGASHEVA M.R., NURILLAYEVA N.M., ZUBAYDULLAYEVA M.T., XUSANOV R.A., ZAYLOBIDINOV O.G.,
TADJIQULOV B.X., XIDIROV SH.B., BOBOYEV B.M.**

Tashkent Medical Academy. The department of Internal diseases №1

РЕЗЮМЕ

ПОСТМЕНАПАУЗАЛ АЁЛЛАРДА ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ КЕЧИШНИ ХАР ТОМОНЛАМА ЎРГАНИШ

**Эргашева М.Р., Нуриллаева Н.М., Зубайдуллаева М.Т., Бобоев Б.М., Хусанов Р.А.,
Зайлобидинов О.Г., Таджиқулов Б.Х., Хидиров Ш.Б.**

Тошкент тиббиёт академияси. Ички касалликлар кафедраси № 1.

Резюме: Аёлларда менапаузадан кейин жинсий гормонлар миқдори камайиши натижасида қон босимини аста секин кўтарилиши, юракда структур ва функционал ўзгаришлар, липид спектридаги ўзгаришлар, тана вазнини ортиши каби бир қатор ўзгаришлар ривожланади. Бу ўзгаришлар аёлларда коронар томирларда атеросклероз ривожланишини катта хавф омиллари ҳисобланади. Тасдиқланган маълумотларга қараганда, эстрогенлар пременопаузал даврда юрак қон томир системасини гипертензия ва қоринчаларнинг ремоделизациясидан ҳимоя қилади ва бу жараёнларнинг асосий механизми хали хануз муҳокама остида қолмоқда.

SUMMARY

COMPREHENSIVE STUDY OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN WOMEN AFTER MENOPAUSE

Ergasheva M.R., Nurillayeva N.M., Zubaydullayeva M.T., Xusanov R.A., Zaylobidinov O.G., Tadjiqulov B.X., Xidirov Sh.B., Boboyev B.M.

Due to considerable reduction in the level of female hormones after menopause numerous adverse changes progress in women which include high blood pressure (BP), structural and functional reorganization of the heart, lipid abnormality, weight changes and etc. These changes are major risk factors for coronary artery diseases in females. There are many evidences suggests that estrogens protect the premenopausal heart from hypertension and ventricular remodeling, the specific mechanisms involved remain elusive.

РЕЗЮМЕ

ВСЕСТОРОННЕЕ ИЗУЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МЕНОПАУЗЫ

**Эргашева М.Р., Нуриллаева Н.М., Зубайдуллаева М.Т., Бобоев Б.М., Хусанов Р.А.,
Зайлобидинов О.Г., Таджиқулов Б.Х., Хидиров Ш.Б.**

Ташкентской медицинской академии. Кафедра внутренних болезней №1, г. Ташкент. Узбекистан

Резюме: В связи со значительным снижением уровня женских гормонов после менопаузы многочисленные неблагоприятные изменения у женщин, которые включают высокое кровяное давление (АД), структурно-функциональные нарушения сердца, дислипидемию, избыточный вес и т.д. Эти изменения – основные факторы риска для заболеваний коронарных артерий у женщин. Имеются данные о том, что эстрогены защищают пременопаузальное сердце от гипертензии и ремоделирования, но конкретные механизмы остаются неизученными.

Importance of the research: Ischemic heart disease (IHD) is still an outstanding issue in modern medical era; despite of unprecedented advances and unparalleled developments in the fields of cardiology, interventional cardiology and cardiosurgery, this disease has been threatening human life. [1–2].

In women, mortality rate from cardiovascular diseases is 55%, while in men this indicator is 43%. The overall outcomes of the CHD are also less favorable in women than in men. The study of Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry show that in-hospital mortality from AMI is 16% for women and 11% for men [10, 11]. After myocardial infarction the risk of a sudden death in women is

much higher than that of men, which was found during prospective studies from 5 [12] and 30 years [3]. However, women are still examined less aggressively for the presence of CAD than men [4, 15].

Dyslipidemia in postmenopausal women

Peak values of total cholesterol are observed in women aged 55–65 10 years later than in men. In both genders an increase of total cholesterol is associated with an increased risk of cardiovascular disease. Use of lipid-lowering drugs particularly statins decrease the risk of cardiovascular disease in both men and women by lowering the level of total cholesterol [5]. Lifelong HDL levels in women of 5–10 mg / dl are higher than in men [6]. The content of low density lipoprotein (LDL) and triglycerides in women



starts to increase after menopause and higher than that of men after the age of 65 [7]. For women over 65 years of dyslipidemia may also be a greater degree of risk than for men. High triglycerides and low HDL levels correlate well with the development of CHD in women [10]. Reducing the content of HDL cholesterol below 1.25 mmol / l in men and 1.0 mmol / l in women is an indication that it is most clearly associated with an increase in the frequency of sudden cardiac death [8]. A high triglyceride level may contribute indirectly to the progression of atherosclerosis, lowering HDL and causing an increase in LDL [10, 9], which partly explains the increase in LDL cholesterol in postmenopausal women. Elevated LDL in women less than men, influences the development of CHD [20]. Conversely, high levels of triglycerides, has a greater influence on the formation of CHD in women than in men. However, it was later shown that hypertriglyceridemia should be regarded only as an additional factor that increases the risk of atherosclerosis in patients with low levels of high density lipoprotein cholesterol [11].

In clinical studies performed with angiographic verification of diagnosis, women with coronary atherosclerosis, and patients without coronary vascular changes, no significant differences in total cholesterol have been identified. Increasing the concentration of total cholesterol in blood serum for more than 7 mmol / L significantly increases the risk of myocardial infarction in women. There is evidence that the level of triglycerides in women with verified diagnosis of CHD in coronarangiography is significantly correlated with the severity of atherosclerosis of the coronary vessels [12]. The amount of HDL is high and significantly correlated not only with the frequency of angiographically detectable coronary atherosclerosis, but also with the severity and the number of stenotic arteries. This indicator retains its importance as a risk factor of atherosclerosis in women with blood levels of total cholesterol less than 200 mg / dL (5.2 mmol / l).

Arterial hypertension

Beginning in the 1920, arterial hypertension was recognized as a risk factor for cardiovascular diseases and mortality. Hypertension is more common in women after age 65 than men in the same age group. The most common form of hypertension in women is isolated systolic hypertension [13].

If the reproductive phase of life of hypertension rate is 8.2%, in menopause, it reaches 52.2% (Vikhlyayeva EM et al., 1997). Research MONICA (Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) showed that in Europe the frequency of hypertension among women aged 35 to 64 years increased from 13.1 to 36.2%.

Hypertension in postmenopausal women is characterized by a high vascular tone, salt sensitivity,

high frequency of metabolic cardiovascular syndrome and early-organ damage (Baranova, EI, NP Maslow, 2000), particularly the heart. The clinical features of the flow of hypertension in postmenopausal women include: daily volatility of increasing blood pressure; increased frequency of abnormal circadian blood pressure profile with a marked decrease in blood pressure during the night hours and a rapid rise in the morning, which is associated with a high risk of cerebral and coronary circulation; because of nature of hypertension in postmenopausal women; polymorphism of complaints; high frequency of neurological manifestations (VM Kovalenko, Svischenko E.P., 2005; Mitchenko OI, 2005).

The adverse impact on the prognosis of hypertension in a certain extent due to the development of structural and functional changes in the heart, and in particular, to the formation of hypertrophy. LVH is now seen not only as the most specific lesion of the heart in hypertension, but also as an independent risk factor for myocardial infarction, cardiac arrhythmias and heart failure (Ostroumova OD et al., 2004; Timofeev TN et al., 2005). LVH in hypertension is an adaptive response to the overload resistance. Under the development of hypertension in cardiac muscle structural changes take place, as in violation of physiological and biochemical processes, which leads to the formation of «hypertensive heart.» (Makolkin VI, Podzolkov VI, 2000; Kuszakowski MS, 2002).

EV Shlyakhto et al (1999) have shown that an increase is accompanied by hypertrophy isometric relaxation time and decrease the speed ratio of early and late LV filling (E / A). This indicates increased hardness and decreased elasticity of the myocardium.

These studies have shown that the increased cardiovascular mortality (Jaiani NA, 2005) with an increase in left ventricular mass (LVM) infarction. In recent years, a lot of studies on the prognosis of heart failure have been carried out, depending on the type of cardiac remodeling. Especially when it is an unfavorable development of concentric left ventricular hypertrophy (Muiesan M.L. et al., 2004).

Obesity

Obesity is more common in men under 45 years of age and women over 45 years [17]. Metabolic syndrome is defined by the presence of three or more risk factors that include obesity; it is more common in women than in men with CHD [10].

Unlike general obesity, visceral adiposity such presence in combination with the other components of the metabolic syndrome is the most important predictor of risk for cardiovascular disease. WISE study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) recommends that doctors in assessing the risk of cardiovascular disease in women focus on more metabolic disorders than obesity. This study is

devoted to the analysis of independent risk factors for cardiovascular diseases in the framework of the metabolic syndrome in women that cannot be considered a predictor of overall obesity, CHD [15–18].

Obesity and hypodynamia are highly correlated with each other. With the increase in obesity rates, up to 25% of adult women are recognized in the absence of regular physical activity. Both of these factors can contribute to an increase in the development of insulin resistance and therefore, type 2 diabetes develops in both women and men [14]. Several risk factors have important prognostic value; such as hypertriglyceridemia and hypertension are also associated with type 2 diabetes in women [15–16]. Women with the deposition of abdominal fat are prone to develop type 2 diabetes [14–15].

Correlation between estrogens, sedentary lifestyle, obesity and diabetes mellitus in postmenopausal women

Type II diabetes mellitus is a major cardiovascular risk factor and there is some evidence that the risk conferred by diabetes is greater in women than in men. With age, women become more likely to develop type 2 diabetes mellitus (DM): at the age of 50–59 years, approximately 12.5% of women have a known type 2 DM; at the age of 60 years and older, the rate increases to 17–18% (a 25–30% increase). Moreover, type 2 DM remains undiagnosed in more than one-third of these women [13]. Diabetic PMW are three times more likely to develop CAD or stroke than nondiabetic women [14–15]. Furthermore, a diabetic woman is four times more likely to die from MI than a diabetic man [15]. The sedentary lifestyle that often accompanies aging process may also contribute to obesity. As a consequence, the insulin resistance increases with its linked dyslipidemia and coagulation abnormalities [18]. In fact, the insulin resistance state due to DM is responsible for an increased hepatic synthesis of triglyceride-(TG-) rich lipoproteins and a faster clearance of high-density lipoproteins cholesterol (HDL-C) [17–18]. Therefore, the dyslipidemia in postmenopausal diabetic women is characterized by elevated plasma TG, reduced HDL-C, and elevated small low-density lipoprotein (LDL) serum levels [18]. Furthermore, diabetic subjects have increased vascular load and abnormal 24 h BP profiles [17]. These factors may play a role in the increased risk of cardiovascular events in diabetic PMW. DM is also associated with a diminished nitric oxide bioavailability. This promotes atherogenesis through decreased leukocyte adhesion, increased platelet aggregation, and increased vascular smooth muscle growth [17]. Ahmad et al. [19] found a complex relation between DM and the progression of CAD in PMW. In fact, clinically apparent DM, not elevated glycosylated

hemoglobin (HbA1c) alone, appears to promote the progression of established coronary lesions even in low HbA1c rates. This raises the possibility that coronary narrowing of existing stenosis in diabetic women may be due to negative remodeling, a complex process that might be less dependent on hyperglycemia than new lesion formation. There has been a considerable interest regarding the importance of sex in contributing to mortality rate after percutaneous coronary revascularization. The 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry documented a hospital mortality rate of 2.6% in women versus 0.3% in men. Some of the differences were related to the fact that women were older and had a higher risk: congestive heart failure, diabetes, and multivessel disease. In fact, DM is associated with impaired perfusion and distal embolization, which contribute to explaining the higher mortality [16]. Therefore, it is difficult to predict the prognosis of percutaneous revascularization in diabetic PMW. Complete revascularization, when possible, is recommended [15]. Second generation of drug-eluting stents is generally preferred [16] and it was shown that diabetic women require larger stents than diabetic men [17]. It is notable that coronary artery bypass surgery in women is more cumbersome in comparison with males, requiring longer intubation times, intensive care unit length of stay, and hospital length of stay [18]. Arterial grafts are recommended. Indeed, the use of a radial artery graft has been proven to improve survival compared with use of a saphenous vein graft [19].

Hormone replacement therapy (HRT)

Wayne TF Jr, Mukherjee D. et al. said that the use of HRT after the menopause is a major issue. Early menopause at the age of 39 or younger and late menopause at age 56 years or older increase cardiovascular risk. HRT should not be prescribed for cardiovascular risk prevention, but when less than 10 years from menopause at a normal age, women can be reassured that cardiovascular risk from HRT is very low.

Conclusion:

In conclusion, as a result of estrogen deficiency, there are numerous changes initiated in cardiovascular and homeostasis systems in postmenopausal women. Under the lack of protective ability of estrogens, risk factors of these systems are activated and lead to serious consequences which include myocardial infarction and cardiac death. Owing to these reasons, the number of burdening from an ischemic heart disease increases significantly after menopause. These detrimental results in the occurrence of postmenopausal coronary artery disease require more research and study in cardiovascular field on the part of scientists.

REFERENCES

1. Marouane Boukhris, Salvatore Davide Tomasello, Francesco Marzà, Sonia Bregante, Francesca Romana Pluchinotta, and Alfredo Ruggero Galassi International Journal of Endocrinology Volume 2014 (2014), Article ID 413920, 8 pages
2. Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge, Mass, and London, UK: Harvard University Press; 1980.
3. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight, and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. Dallas, Tex: American Heart Association Monograph No. 60, 1978.
4. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1992;152: 56–64.
5. NIH Consensus Conference. Triglyceride, high-density lipoprotein and coronary heart disease. *JAMA*. 1993;269:505–510.
6. Corrao JM, Becker RC, Ockene IS, Hamilton GA. Coronary heart disease risk factors in women. *Cardiology*. 1990;77 (suppl 2):8–24.
7. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1990;131:32–47.
8. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, Monson RR, Stason W, Hennekens CH. Relative and absolute excess risk of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317:1303–1309.
9. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 (10):1731–1737.
10. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368 (4):341–350.
13. D. L. Wingard and E. Barrett-Connor, «Heart disease and diabetes,» in *Diabetes in America*, M. I. Harris, C. C. Courie, G. Beiber, E. Boyko, M. Stern, and P. Bennet, Eds., NIH Publication No. 95–1468, US Government Printing Office, Washington, DC, USA, 2nd edition, 1995.
14. R. J. Goldberg, M. Larson, and D. Levy, «Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham study,» *Archives of Internal Medicine*, vol. 156, no. 5, pp. 505–509, 1996.
15. W. B. Kannel and D. L. McGee, «Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study,» *The Journal of the American Medical Association*, vol. 241, no. 19, pp. 2035–2038, 1979.
16. P. Greenland, H. Reicher-Reiss, U. Goldbourt, and S. Behar, «In hospital and 1-year mortality in 1,524 women after myocardial infarction. Comparison with 4,315 men,» *Circulation*, vol. 83, no. 2, pp. 484–491, 1991.
17. E. Barrett-Connor and T. L. Bush, «Estrogen and coronary heart disease in women,» *The Journal of the American Medical Association*, vol. 265, no. 14, pp. 1861–1867, 1991.
18. M. Laakso, «Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-Insulin-dependent diabetes mellitus: the Finnish studies,» *Annals of Internal Medicine*, vol. 124, no. 1, pp. 127–130, 1996.
19. J. R. Sowers, «Obesity and cardiovascular disease,» *Clinical Chemistry*, vol. 44, no. 8, pp. 1821–1825, 1998.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

15 ЙИЛДАН ОРТИҚ ДАВОМ ЭТГАН БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИНИНГ «ДОИМИЙ» ТУРИДА СИНОС МАРОМИ ТИКЛАНИШИ МУМКИНМИ?! (КЛИНИК КУЗАТУВ)

Қўчқаров Ҳ.Ш., Ирисов Дж.Б., Зокиров Н.У.

Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази, Тошкент ш.

РЕЗЮМЕ

15 йилдан ортиқ давом этган бўлмачалар фибрилляциясининг «доимий» турида синус мароми тикланиши мумкинми?! (клиник кузатув)

Қўчқаров Ҳ.Ш., Ирисов Дж.Б., Зокиров Н.У.

Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази, Тошкент ш.

68 ёшли беморнинг сўзига ва тақдим этилган тиббий хужжатларга кўра, у хаёти (узок йиллар) давомида юрак сурункали ревматик касаллиги, митро-аортал нуқсон, артериал гипертензия, қонда глюкоза микдорининг юқорилиги, диффуз токсик буқоқ, гипертиреоз туфайли субтотал тиреоидэктомия, операциядан кейинги гипотиреоз, миокард инфаркти, сурункали юрак етишмовчилиги, чап қоринчанинг ўткир етишмовчилиги эпизодлари, сурункали бронхит ва стационардан ташқари бронхопневмония, сурункали буйрак етишмовчилиги, семизлик каби бўлмачалар фибрилляцияси ривожланиши ва сақланиб туришида мустақил хавф омиллари сифатида тан олинган клиник ташхислар туфайли амбулатор ва стационар шороитларда кўплаб даволанган.

Имкон даражасида патогенетик омилларни инobatга олишга қаратилган даволаш стандартлари асосида белгиланган янги даволаш схемаси асосида кузатув жараёнида коморбид ҳолатга ҳос клиник шикоятлар кескин камайган. Хусусан, ҳаёт учун хавфли, мураккаб қоринчалар экстрасистолалари ва айниқса «доимий» турдаги бўлмачалар фибрилляцияси бартараф қилиниб синус маъроми тикланганлиги ва бир неча ой давомида сақланиб туриши эътибор ва муҳокамага лойиқ клиник кузатув деб топилди.

Калит сўзлар: бўлмачалар фибрилляцияси, диффуз токсик буқоқ, юрак ишемик касаллиги, ўпка сурункали обструктив касалликлари.

SUMMARY

IS IT POSSIBLE TO RESTORE SINUS RHYTHM IN «PERMANENT» ATRIAL FIBRILLATION WITH A DURATION OF 15 YEARS ?! (CLINICAL OBSERVATION)

Kuchkarov H.Sh., Irisov Dj.B., Zokirov N.U.

Republican Specialized center of Cardiology, Tashkent city.

According to the 68 year old patient's words and provided to us documents, during her entire life (many years) she received outpatient and inpatient treatment for several times as a result of clinical diagnoses as chronic rheumatic heart disease, mitral-aortic defect, hypertension, increase in blood glucose concentration, Graves' disease, hyperthyroidism caused thyroidectomy, postoperative hypothyroidism, myocardial infarction, chronic heart failure, episodes of acute left ventricular failure, chronic bronchitis and community-acquired pneumonia, chronic kidney disease, obesity, which are recognized as factors contributing to the originate and maintenance of atrial fibrillation.

When a new standard-based treatment scheme, aimed at maximum possible registered pathogenetic factors was appointed, observations have shown a decrease in clinical signs typical for comorbid conditions. In particular, elimination of life-threatening, complicated ventricular prematures and in especially «permanent» atrial fibrillation and restore sinus rhythm, which lasts for several months seems to be respectable clinical observation for attention and discussion.

Key words: atrial fibrillation, Graves' disease, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.



РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНО ЛИ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ «ПОСТОЯННОЙ» ФОРМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ 15 ЛЕТ?! (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**Кучкаров Х.Ш., Ирисов Дж.Б., Зокиров Н.У.***Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан*

Со слов 68 летней больной и по предоставленным нам документам, она за всю свою жизнь неоднократно получала амбулаторное и стационарное лечение вследствие таких клинических диагнозов как хроническая ревматическая болезнь сердца, митральный–аортальный порок, артериальная гипертензия, повышения концентрации глюкозы в крови, диффузный токсический зоб, гипертиреоз обусловленный тиреоидэктомией, послеоперационный гипотиреоз, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, эпизоды острой левожелудочковой недостаточности, хронический бронхит и внебольничная бронхопневмония, хроническая болезнь почек, ожирение, которые признаны в качестве факторов способствующих возникновению и хронизации фибрилляции предсердий.

При назначении основанной на стандартах новой схемы лечения направленного на предельно возможном учёте патогенетических факторов, наблюдения показали уменьшение клинических признаков свойственных коморбидному состоянию. В частности устранения жизни опасных, сложных желудочковых экстрасистол и в особенности «постоянной» формы фибрилляции предсердий и восстановления синусового ритма, который сохраняется в течении несколько месяцев на наш взгляд кажется достойным вниманию и обсуждению клиническим наблюдением.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, диффузный токсический зоб, ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные болезни легких.

Кириш. Бўлмачалар фибрилляцияси (БФ)–бу қоринча усти тахикардияси бўлиб, бўлмачаларнинг тез, нерегуляр ва хаотик фаоллиги билан кечиши билан характерланади, кейинчалик уларнинг механик функциясини ёмонлашишига олиб келади [7].

БФ –мавжуд тахикардиялар орасида клиник амалиётда энг кўп учрайдиган турларидан бири ҳисобланади ва ахолининг 1–2% да аниқланади [1–3].

Европа кардиологлар ассоциациясининг (ЕКА) тавсияларига (2016–йил) кўра БФнинг 5 тури фарқланади: биринчи маротаба аниқланган, пароксизмал, персистирловчи, узоқ муддатли персистирловчи ва доимий. Бу тасниф беморларни даволаш тактикасини аниқлашда ёрдам беради (ЕКА).

БФ келиб чиқишига кўра бирламчи–яъни этиологик сабаби аниқланмаган ёки иккиламчи–яъни маълум касаллик асорати сифатида бўлиши мумкин. Иккиламчи БФ ўз навбатида юрак–қон томир тизими касалликлари сабабли ва юракдан ташқари (экстракардиал) омилларга боғлиқ турларга бўлинади. Юрак қон томир касалликлари орасида етакчи сабаблар сифатида юрак ишемик касаллиги (ЮИК), артериал гипертензия (АГ), юракнинг туғма ва орттирилган нуқсонлари, кардиомиопатиялар, миокардитлар, перикардит БФ сабаб бўлиши мумкин. Экстракардиал омилларга эса қалқонсимон без касалликлари, ўпка сурункали обструктив касаллиги (ЎСОҚ), семизлик, наркотик ёки алкоголь интоксикациялар, гипокалиемик ҳолатлар, қандли диабет, буйрак сурункали касалликлари ва бошқалар киради.

Юрак клапанларининг зарарланиши БФ мавжуд беморларнинг деярли 30% да учрайди [4,5].

Чап бўлмача кенгайиши билан боғлиқ бўлган БФ–бу митрал клапан стенози ва/ёки етишмовчилигининг белгиси ҳисобланади. Юрак ишемик касаллиги мавжуд бўлган беморларнинг камида 20% БФ билан хасталанган [4,5]. Шу жумладан асоратланмаган юрак ишемик касаллиги ҳам БФ пайдо бўлишига сабаб бўлиши (бўлмачалар ишемияси ҳисобига) мумкин [6]. Бизнинг шахсий тадқиқотларга кўра шифохонага ётқизилган беморлар орасида БФ биринчи ўринда ЮИК ва/ёки АГ 60%да аниқланса, клапан нуқсонлари асосан митрал клапан стенози билан 20% беморларда аниқланди.

Қалқонсимон без функцияси бузилишининг ўзи БФни ривожланишини ягона сабаби бўлиши ва унинг асоратларини кучайтишига олиб келиши мумкин. Охирги эпидемиологик тадқиқотларга кўра БФ бор бўлган беморларда яққол гипертиреоз ёки гипотиреоз нисбатан кам аниқланган, шу билан бирга қалқонсимон без функциясининг субклиник ўзгаришлари ҳам БФ ривожланишига ўзининг сезиларли ҳиссасини қўшган [4,5].

Россия кардиологлари илмий жамияти маълумотларига кўра, ЎСОҚ БФ мавжуд бўлган беморларнинг 10–15% да учрайди. Тадқиқотларга кўра ҳар йили 5–15% беморларда БФ пароксизмал тури аввал персистик, сўнгра доимий турига трансформацияланиши аниқланган. БФ пароксизмал туридан доимий турига ўтишда мустақил хавф омиллари сифатида тан олинган ва HATCH шкаласига асос бўлган.

Мазкур мақолада узоқ муддат давом этган ва бир неча бор стационар шароитда даво олишга сабаб бўлган «сурункали» БФнинг «ғайри табиий» равишда тикланиш ҳолати баён этилган.

Клиник ҳолат тавсифи. Бемор Н., 66 ёшда бўлиб, унинг сўзларига қараганда 12 ёшдан сурункали тонзиллитнинг тез–тез хуружлари, юрак сурункали ревматик касаллиги (ЮСРК), қайталовчи ревмокардит билан хасталанган. Айнан шу ёшида биринчи бор қон босимининг ошишини қайд этган (систолик қон босими 200 мм.с.ус. гача ошган). Икки нафар фарзанди бўлиб, ҳар икки ҳомиладорлик қон босимининг ошиши ва оёқларда шиш пайдо бўлиши билан кечган. 1999–2004 йиллар давомида бемор «Диффуз токсик буқоқ. Гипертиреоз. Аутоиммун тиреоидит» ташхиси билан бир неча бор стационар даво олган.

Бемор сўзига кўра 1999 йиллардан бошлаб унда БФ «доимий» тури кўринишидаги аритмия кузатилган ва юрак мароми тезлашиши билан кечган. 2000–йиллар бошидан беморда қондаги глюкоза миқдорининг ошиши кузатилган.

2004–йил бемор оилавий шароитларга кўра чет элга кетган ва у ерда 2 йил яшаган. Шу давр мобайнида унда икки марта қисқа муддатли хушдан кетиш ҳолати кузатилган. 23.11.2005–26.11.2005 йилгача беморга Олма-та шаҳрида жойлашган А. Н. Сызганов номидаги хирургия илмий марказида «Субтотал струмэктомия» амалиёти бажарилган. Гистологик текширув натижалари «Базедовифицирланган коллоид буқоқ» ни аниқлаб берган. 2006–йилдан бемор ўринбосар даво сифатида L–тироксин ичишни бошлаган.

2008–йилда бемор ўткир миокард инфарктини (ЎМИ) бошидан ўтказган ва врачлар тавсиясига кўра биспролол фумарат ва дигоксин комбинациясини ичишни бошлади.

2011–2015 йиллар давомида бемор айтарли шикоятлари бўлмаганлиги учун стационар давом олмаган.

10.10.2015й–21.10.2015й оралиғида бемор Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг биринчи клиник шифохонасида «ЮИК. Авж олиб боровчи зўриқш стенокардияси стабил зўриқш стенокардиясига ўтиши билан. ИККС (2008 йил). Бўлмачалар фибрилляцияси доимий тури. Қоринчалар экстрасистоляси (ҚЭ) Лаун бўйича III–синф. Гипертония касаллиги 3–босқич АГ–2 Хавф 4 (ўта юқори)» ташхиси билан даволанган. ЭКГ Холтер мониторинг (ЭКГХМ) амалиёти ўтказилган ва қуйидаги натижа олинган: медикаментоз фон амиодарон 750 мг/сут, трандолаприл 4 мг/сут дан иборат. Асосий ритм БФ. Регистратсия давомида 1530 та қоринчалар экстрасистоляси, шу жумладан 166 та жуфтлик, 18 та қоринчалар тахикардияси (эпизод ичида максимал ЮҚС 162/мин, давомийлиги 3 сек.) ҳолатлари, 2 та бигеминия, 10 та тригеминия ҳолатлари аниқланган. Шифохонадан чиқишда давони амбулатор шароитда давом эттириш учун лозартан, биспролол, аспирин, симвастантин, эплеренон, амиодарон, глимеперид,

L–тироксин таблеткаларини қабул қилиш тавсия этилган.

2015–йил ноябр ойида амбулатор босқичда тавсия этилган дорилар фонида ЭКГХМ текшируви ўтказилиб, қоринчалар экстрасистоляси (ҚЭ) (умумий сони 10233 та, 7049 та якка, 1096 та жуфт–жуфт, 240 та гурухли, шунингдек 11 та қоринчалар тахикардияси эпизодлари) сақлангани аниқланган ва шифокорлар томонидан кордароннинг самараси етарлича эмас деб баҳоланган ва унинг ўрнига омакор кунига 1грамм таъвсия этилади. Кейинчалик бемор сўраб суриштирилганда ушбу ҳолат маълум бўлдики, у дори воситаларни тўлиқ тавсия этилгандек қабул қилмаган, жумладан аритмияга қарши тавсия этилган амиодаронни тухтатиб қуйган.

2015–йил декабр ойида бемор тўлиқ текширувдан ўтиш ва даволаниш мақсадида Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази (РИКМ) клиникасида стационар даволанди. Бу ерда беморга қуйидаги ташхис қўйилди: Асосий: ЮИК. Зўриқш стенокардияси ФК III. ИККС (2008й). Гипертония касаллиги III босқич АГ даражаси–1 Хавф IV (ўта юқори). Рақобатдош: Юрак сурункали ревматик касаллиги. Юрак митрал–аортал иллати. Аортал тешик стенози. Митрал қопқоқ етишмовчилиги II даража. Трикуспидал қопқоқ нисбий етишмовчилиги. Ёндош: Қандли диабет II тип оғир кечиши. Субтотал струмэктомиядан кейинги ҳолат (2005й). Операциядан кейинги гипотиреоз. ЎСОК нотўлиқ ремиссия даври. Умуртқа поғонаси тарқалган остеохондрози, илдизча–оғриқли синдроми билан. Асорати: СЮЕ II А ФС III NYHA бўйича. Бўлмачалар фибрилляцияси доимий шакли ($CHA_2DS_2-VASc=5$ балл, HAS–BLED=2 балл). Қоринчалар экстрасистоляси Лаун бўйича II, III, IV А ва IV Б синф. Иккиламчи ўпка гипертензияси. Дисциркулятор энцефалопатия II босқич вертебро–базилляр етишмовчилик билан. Диабетик полинейропатия. Баъзи лаборатор ва функционал тадқиқот натижалари: қалқонсимон без гормонлари: ТТГ–22,1 (N=0.3–0.4 5mIU/L TSH), эркин тироксин–1,2 (N=0.8–2.2 ng/dl). ЭхоКГ маълумотларига кўра: чап бўлмача (ЧБ) ўлчами–50 мм, чап қоринча отиш фракцияси (ЧҚОФ)–53%. ЭКГХМ: бутун регистратсия вақти давомида БФ қайд этилди. Аниқланди: 6950 монотоп ҚЭ, шу жумладан 5863 та якка, 41 та қоринчалар аллоритмияси эпизодлари (14 та бигеминия, 18 та тригеминия, 9 та квадригеминия ҳолатлари), 440 та қоринчалар экстрасистоляси жуфтлиги, 28 та гурухли ҚЭ. Беморга ҳаёт учун хавфли, мураккаб қоринчалар экстрасистолалари, шунингдек тўсатдан юрак ўлими хавфи юқорилигини ҳисобга олиб ва амиодарон муқаддам тўйинтириш схема бўйича қабул қилинмаган деб баҳоланиб, даво схемасига қайтадан амиодарон қўшилди. Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг бемор аҳоли яхшиланди. Уйга қуйидаги даво схемаси тай-



инланди: варфарин, бисопролол, верошпирон, тораемид, аторвастатин, глимеперид, амиодарон (схема бўйича), омакор, силденафил. Бир ойдан сўнг даво самарасини баҳолаш учун қайта ЭхоКГ ва ЭКГХМ утказиш тавсия этилди. Бемор бир ойдан сўнг қайта текширилганда унинг ахволи нисбатан яхшиланганлиги, шикоятларини камаганлиги кузатилган, хусусан ЭхоКГда чап қоринча отиш фракцияси 53% дан 59%гача ошганлиги маълум бўлди. ЭКГХМ натижаларига кўра қоринчалар экстрасистолияларини умумий сони камайганлиги билан қоринчалар тахикардияси сақланиб турганлиги маълум бўлди. Беморга дори воситаларни режа асосида давом этириш тавсия этилди.

2016йил апрел ойида беморда ЎСОК авж олиши кузатилган. Амбулатор шароитда 11.04.2016й ўтказилган ЭКГХМ натижасига кўра динамикада қоринчалар экстрасистолияси сони кескин ошганлиги, яъни 11683 та политоп ҚЭ, жумладан 7384 та якка холда, 1167 та жуфт, 398 та гурухли ва 55 та қоринчалар тахикардияси (макс. давомийлиги 5 сек) қайд этилган ва бемор ахволи оғирлиги туфайли РИКМ клиникасига ётқизилган. Беморда касалхонадан ташқари икки томонлама пастки бўлак зотилжами ва буйрак сурункали касаллиги аниқланди (ЕРІ бўйича коптокчалар фильтрацияси тезлиги=35,7 мл/мин/1,73м²). Ташхиснинг қолган қисми ўзгаришсиз. Қалқонсимон без гормонлари: ТТГ–2,1 ml/UI, эркин тироксин–2,0 ng/dl. ЭхоКГ маълумотларига кўра: ЧБ–44*57 мм. ЧҚОФ–47,5%.

Тайинланган даволаш схемаси фонида қоринчалар экстрасистолияси ва тахикардияси эпизодлари сонининг ошиши муносабати билан кордароннинг самарадорлиги салбий баҳоланди ва препаратни қабул қилиш тўхтатилди. Беморга ЎСОК ва ўпка гипертензияси инobatга олиб аритмия карши даво сифатида амиодарон ва бисопролол ўрнига верапамил тавсия этилди. 25.04.2016йилда қайта қилинган ЭКГХМ натижаларига кўра динамикада БФ сақланиб турилган, қоринчалар экстрасистолиялари умумий сони 736тагача (яъни 94%гача), жуфтлик кўринишдаги қоринчалар экстрасистолияси 107 (92%гача)тагача, гурухлиги эса 6 (98.4%гача)тагача камайганлиги аниқланди, қоринчалар тахикардияси эса умуман аниқланмади. Уй шароитида қуйидаги дори воситаларини қабул қилиш тавсия этилди: варфарин, верошпирон, верапамил, лозартан, тораемид, глимеперид, омакор, силденафил. Бундан ташқари калқонсимон без фаолиятига таъсир этувчи эутирокс эндокринолог тарафидан вақтинча тухтаиб туриш тавсия этилади.

2016–йил август ойи охирида бемор ахволи яхшиланганини қайд этади. Шу муносабат билан бемор яшаш жойи бўйича поликлиникага мурожаат этади ва бемордан ЭКГ олинади. ЭКГ натижасига кўра БФ кузатилмаган ва синус мароми қайд этилган. Режали равишда навбатдаги ноябрь ойидаги

стационар давода ҳам синус мароми 4 ой мобайнида сақланиб келмоқдалиги аниқланмоқда.

Муҳокама. 68 ёшли беморнинг сўзига ва тақдим этилган тиббий хужжатларга кўра у хаёти (узок йиллар) давомида ЮСРК, митро-аортал нуқсон, артериал гипертензия, қонда глюкоза микдорининг юқорилиги, диффуз токсик буқоқ, гипертиреоз туфайли субтотал тиреоидэктомия, операциядан кейинги гипотиреоз, миокард инфаркти, сурункали юрак етишмовчилиги, чап қоринчанинг ўткир етишмовчилиги эпизодлари, сурункали бронхит ва стационардан ташқари бронхопневмония, сурункали буйрак етишмовчилиги, семизлик каби БФ ривожланиши ва сақланиб туришида муастакил хавф омиллари сифатида тан олинган клиник ташхислар туфайли амбулатор ва стационар шоройтларда кўплаб даволанган. Ушбу коморбид холат 1999–2000 йиллардан бошлаб БФ доимий тури билан асоратланган ва *кузатилиб келган*. Сўнги йиллар мобайнида ЭКГ ХМ натижаларига кўра БФ доимий тури фонида беморда тўсатдан ўлимга сабаб булувчи мураккаб (*тез учровчи, жуфт ва гурухли*) қоринчалар экстрасистолалари (Лаун бўйича II, III, IVa ва IVb синфлари) аниқланганлиги туфайли амиодарон (ушбу коморбид холатда рухсат берилган ягона антиаритмик восита) тавсия қилинган, аммо тақрорий ЭКГ ХМ натижаларига кўра беморда мураккаб аритмиялар миқдори кескин кўпайганлиги–амиодароннинг аритмоген таъсири қайд этилган. Беморни режали равишда мураккаб хирургик операция (ЮСРК ва зўриқиш стенокардияси, ИККС негизда ривожланган СЮЕ бартараф этиш максасида) га тайёрлаш максасида даволаш стандартлари қайта кўриб чиқилган. Имкон даражасида патогенетик омилларни инobatга олишга қаратилган даволаш стандартлари асосида белгиланган янги даволаш схемаси асосида кузатув жараёнида коморбид холатга хос клиник шикоятлар кескин камайган. Хусусан, хаёт учун хавфли, мураккаб ҚЭ ва айниқса «доимий» турдаги БФ бартараф қилиниб синус маъроми тикланганлиги ва бир неча ой давомида сақланиб туриши эътибор ва муҳокамага лойиқ клиник кузатув деб топилди.

Албатта ушбу кузатув–15–17 йил давом этган БФ доимий тури билан *кузатилиб, синус мароми тикланиши* ўта антиқа хол эмас. Илмий ва амалий адабиётларда бир неча ой ва йиллар давом этган БФ билан кузатилган беморларда синус маъроми муастакил равишда тикланиши мумкинлиги кўрсатиб утилган. Яъни БФ ни бартараф қилишга қаратилган махсус антиаритмик воситалар ёки амалиётлар (электрик кардиоверсия ёки радиотўлкинли абляция) қўлламасдан, аритмияни келиб чиқишига сабабчи булган асосий касалликларни даволаш жараёнида 6–10% беморларда синус маъромининг «кутилмаган тикланиш» холлари кузатилган (ЕКА). Ушбу ижобий натижани муаллифлар БФ пайдо бўлиши ва сақланиб тури-

шида муҳим роль уйновчи омилларга (САС, РААС фаоллашуви, юрак бўлмачаларининг геометрик ва электрик ремоделинги, электролит ва гормонал баланс бузилиши ва ҳаказо) патогенетик таъсир этувчи даволаш стандартларига асос бўлган чора тадбирлар натижаси деб баҳолашган. Фикримизча айнан шундай ёндашиш натижасида тариф этилган клиник кузатув содир бўлган.

Европа кардиологлар уюшмаси тавсиялари-га кўра (2016–йил), БФ доимий шакли ташхиси фақатгина аритмия бир йилдан ортиқ давом этган-

да, синус маромини тиклашга бўлган ҳаракатлар самара бермаганда ва бемор аритмияни тиклаш учун қилинадиган даво чораларидан воз кечган ҳолатлардагина қўйилади. Қолган ҳолатларда эса (аритмия 1 йилдан ортиқ давом этса) БФ узоқ муддатли персистиловчи шакли ташхиси қўйилади. Агарда бўлмачалар фибрилляцияси «доимий» шакли синус маромига ўтса, унда ташхис БФ узоқ муддатли персистиловчи шаклига ўзгартирилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82 (8A):2N–9N.
2. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Preventive efficacy of propafenone in patients with recurrent atrial fibrillation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2009;6:40–44. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Профилактическая эффективность пропafenона у больных с рецидивирующими формами фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал* 2009;6:40–44).
3. Kushakovskiy M.S. Atrial fibrillation (causes, mechanisms, clinical forms, treatment, prevention). SPb.: IKF «Foliant»; 1999. Russian (Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы клинические формы, лечение, профилактика). СПб.: ИКФ «Фолиант»; 1999).
4. Lip G., Golding D., Nazir M. et al. A survey of atrial fibrillation in general practice: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project // *Br. J. Gen. Pract.* 1997. Vol. 47. P. 285–289.
5. Lloyd-Jones D., Wang T., Leip E. P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 1042–1046.
6. Marshall D., Levy A., Vidailh H. et al. AFFIRM and CORE Investigators. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141. P. 653–661.
7. Ревиншвили А. Ш. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. М.: ГЭОТАР–медиа, 2011.



НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

ЮЛДАШЕВ Н.П., КАРИМОВ Б.Х., ЗУФАРОВ Т.М., ОМОНОВ С.Х.

АО «Республиканский специализированный центр кардиологии» МЗ РУзб,
г. Ташкент. Узбекистан

РЕЗЮМЕ

УЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА БИЗНИНГ БИРИНЧИ ТРАНСКАТЕТЕРЛИ АОРТАЛ КЛАПАН ИМПЛАНТАЦИЯСИ АМАЛИЁТИ

ЮЛДАШЕВ Н.П., КАРИМОВ Б.Х., ЗУФАРОВ Т.М., ОМОНОВ С.Х.

АЖ Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази

Рентгенэндоваскуляр жаррохлик булимига бемор эркак, 73 ёш қабул қилинди. Ташхиси: ЮСРК. Юрак қўшилирилган нуқсон, аортал клапаннинг кальцийли торайиши, митрал клапан етишмовчилиги. Юрак ишемик касаллиги: зуриқиш стенокардияси III функционал класс. Гипертония касаллиги III босқич, Артериал гипертензия 1-даража, Хавф омили IV (ута юкори). ИККС 2009, 2012й. Унг тож томирни стентлаш амалиёти 2012й., олдинги тушувчи артерияни стентлаш амалиёти 2013й. Сурункали вирусли гепатит С. СУОК ремиссия даври. Сурункали юрак етишмовчилиги IIA даража, ФК III NYHA буйича. Чап қоринча аневризмаси. Қоринчалар экстрасистолияси IVБ. Хилпилловчи аритмия, доимий тури. ГТУОТК. БСК 3А даври. Беморга диагностик коронарография, аортография қилинди ва аортал клапаннинг кальцийли стенози ангиографик белгилари аниқланди. Беморнинг шикоятидан, ташхисидан, ёндош касалликларидан, МСКТ ва аортография натижаларидан, беморнинг аънавий аортал клапан протезлаш амалиётидан бош тортишидан қелиб чиққан ҳолатда феморал йул орқали транскатетерли аортал клапан имплантацияси амалга оширилди. Аортал клапан имплантациясига курсатма – ЮСРК. Юрак қўшилирилган нуқсон, аортал клапаннинг кальцийли торайиши, митрал клапан етишмовчилиги. Юрак ишемик касаллиги: зуриқиш стенокардияси III функционал класс. Гипертония касаллиги III босқич, Артериал гипертензия 1-даража, Хавф омили IV (ута юкори). ИККС 2009, 2012й. Унг тож томирни стентлаш амалиёти 2012й., олдинги тушувчи артерияни стентлаш амалиёти 2013й. Сурункали вирусли гепатит С. СУОК ремиссия даври. Сурункали юрак етишмовчилиги IIA даража, ФК III NYHA буйича. Чап қоринча аневризмаси. Қоринчалар экстрасистолияси IVБ. Хилпилловчи аритмия, доимий тури. ГТУОТК. БСК 3А даври. Амалиёт асоратсиз ўтди, бемор амалиётнинг 5-куни шифохонадан чиқарилди.

Калит сўзлар: Транскатетерли аортал клапан имплантацияси, TAVI, СЮРК, аортал клапан.

SUMMARY

OUR FIRST EXPERIENCE ON TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

N.P. YULDASHEV, B.KH. KARIMOV, T.M. ZUFAROV, S.KH. OMONOV.

JSC Republican specialized center of cardiology

To the Department of Endovascular surgery Republican Specialized Center of Cardiology was hospitalized patient man, 73 y/o. with a diagnosis of Chronic rheumatic heart disease, calcified aortic valve stenosis, mitral insufficiency. Ischemic Heart Disease (IHD): Stable angina FC III. Hypertension. RCA stenting in 2012, LAD stenting in 2013. Chronic hepatitis C. COPD. Left ventricular aneurysm. Ventricular extrasystoles IVb. AF. RBBB. CHF II A stage. FC III (NYHA). Chronic renal disease IIIa stage. The patient underwent diagnostic coronary angiography, aortography, which showed angiographic signs of calcified aortic valve stenosis. According to patient's complaints, diagnosis, MSCT, aortography and refusal of the patient to undergo traditional aortic valve replacement performed TAVI with femoral access. Indications for TAVI – Chronic rheumatic heart disease, mitral insufficiency and calcified aortic valve stenosis. Ischemic Heart Disease (IHD): Stable angina FC III. Hypertension. RCA stenting in 2012, LAD stenting in 2013. Chronic hepatitis C. COPD. Left ventricular aneurysm. Ventricular extrasystoles IVb. AF. RBBB. CHF II A stage. FC III (NYHA). Chronic renal disease IIIa stage. The TAVI performed without complications, the patient was discharged on 5th day after procedure.

Key words: Transcatheter aortic valve implantation, TAVI, rheumatic heart disease, aortic valve.

РЕЗЮМЕ

НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПО ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

ЮЛДАШЕВ Н.П., КАРИМОВ Б.Х., ЗУФАРОВ Т.М., ОМОНОВ С.Х.

АО «Республиканский специализированный центр кардиологии»

В отделение рентгенэндоваскулярной хирургии РСЦК поступил мужчина, 73 лет, с диагнозом: Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС): Комбинированный порок сердца, кальцинированный стеноз аортального клапана (АК), недостаточность митрального клапана (МК). Ишемическая болезнь сердца: Стенокардия напряжения ФК III. Гипертоническая болезнь III ст., ст. АГ-1, Риск-4. ПИКС (2009, 2012 гг.). ЧКВ ПКА (от 2012г) и ПНА (от 2013г). Хронический вирусный гепатит С. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в стадии ремиссии. ХСН-IIА ст., ФК-III по NYHA. Аневризма левого желудочка (ЛЖ). Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ)-4Б класс по B.Low; Фибрилляция предсердий (ФП) постоянная форма; полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ). Хроническая болезнь почек (ХБП) 3А стадии. Пациенту проведена диагностическая коронарография и аортография, выявлены ангиографические признаки кальциноза и стеноза АК. Учитывая жалобы пациента, диагноз и сопутствующие болезни, данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), аортографии и отказ пациента от проведения операции протезирования АК традиционным путем было принято решение выполнить транскатетерную имплантацию АК феморальным доступом. Показанием к имплантации АК явилось наличие вышеуказанного диагноза. Операция прошла без осложнений, пациент был выписан из клиники на 5-е сутки после транскатетерной имплантации АК.

Ключевые слова: Транскатетерная имплантация аортального клапана, TAVI, ХРБС, аортальный клапан.

Пациент поступил для обследования в отделение РЭХ АО«РСЦК» с жалобами на: одышку, чувство нехватки воздуха при ходьбе до 50–100 метров, нехватку воздуха в горизонтальном положении, купирующиеся в покое и положении сидя, а также перебои в работе сердца, сердцебиения, головные боли, головокружение, слабость и утомляемость.

Из анамнеза: В течение многих лет страдает ГБ и ИБС, ХОБЛ. Макс. цифры АД достигали 160/130 мм рт.ст., при оптимальном уровне–110/70 мм рт.ст. В 2005 и в июле 2012 г. перенес острый инфаркт миокарда (ОИМ). В 2011 г. было произведено стентирование правой коронарной артерии (ПКА), а в 2013 г.–стентирование передней нисходящей артерии (ПНА). В 2009г диагностированы ХРБС и гепатит «С». Последняя госпитализация была в сентябре 2016 г. в РСЦК. На амбулаторном этапе регулярно принимал конкор, кордарон, торсид и верошпирон. Ухудшение состояния отмечает в последние 5–6 дней, когда усилились признаки сердечной недостаточности (СН) и ИБС в связи с чем больной обратился в РСЦК для обследования и лечения.

Клинико-функциональные характеристики:

ЭКГ: Ритм желудочков с ЧСС 90–130 уд./мин. ФП тахисистолический вариант. ПБПНПГ. Рубец на ЗСЛЖ.

Данные ангиографии: Ствол левой коронарной артерии–без признаков сужений. ПНА–ранее имплантированные стенты в п/3 проходимы, без рестеноза, далее без выраженных сужений. Огибающая артерия–неровности контуров в п/3 и с/3 со стенозами до 20%, далее без изменений. ПКА–ранее имплантированные стенты в п/3 проходимы, без рестеноза, далее без выраженных сужений. Тип кровоснабжения: правый.

Аортография: Выраженный кальциноз АК, восходящая аорта–39,6мм, синотубулярное соединение–37,5мм, синусы Вальсальвы–43мм.

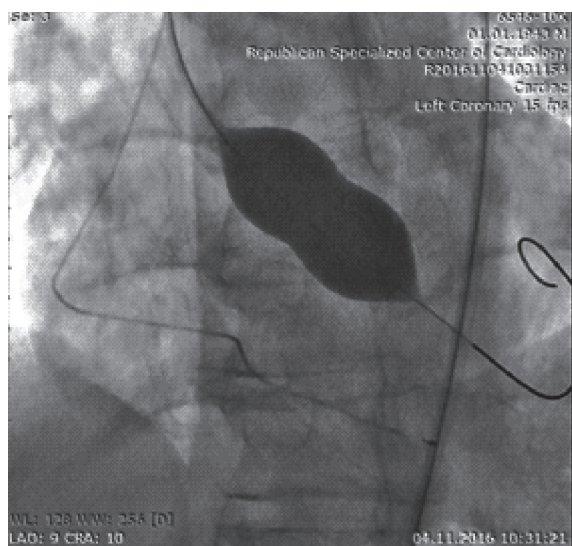
Тензиометрия: Ао–118/74 (90) мм рт.ст., ЛЖ–128/16 (58) мм рт.ст.

МСКТ: Выраженный кальциноз АК. Кольцо: периметр–87,7 мм (систола) и 91,3 мм (диастола). Площадь–592,8 мм² (систола) и 668,4 мм² (диастола). Короткая ось–26,7 мм (систола) и 26,8 мм (диастола); длинная ось–29,6 мм (систола) и 31,1 мм (диастола). Восходящая аорта–40 мм. Расстояния до устья ПКА–17,2мм, расстояние до устья ЛКА–14,3 мм.

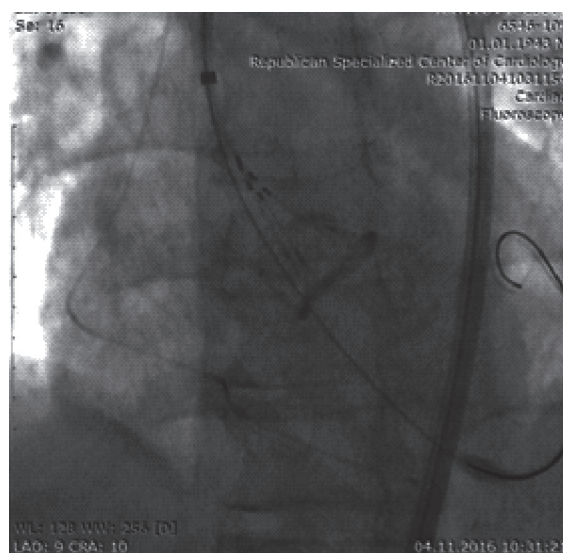
Выполнено: Под местной анестезией пунктирована правая общая бедренная артерия (ОБА) (введено 10тыс.ЕД гепарина) для контрольной аортографии и правая подключичная вена для установки центрального катетера. Под в/в наркозом пунктированы ОБА справа (выше предыдущего), правая яремная вена для установки временного электрода в полости правого желудочка. Интродьюсер 6F в ОБА заменен на интродьюсер 18F для имплантации АК **Direct Flow 29 mm**. Выполнена аортография, визуализирован кальцинированный клапанный стеноз аорты. Проводник проведен в полость ЛЖ, заменен на сверхжесткий. По проводнику проведен и позиционирован в проекции клапана аорты баллон Intervalle 22*17*22 mm. При сверхчастотной стимуляции желудочков (до 180 уд/мин.) выполнена транслюминальная баллонная вальвулопластика (ТЛБВП) кольца створок аорты (КСАо). Баллон сдут и удален. По проводнику проведен и позиционирован в проекции АК клапан **Direct Flow 29 mm**. Под рентгенконтролем выполнена имплантация клапана. На контрольной аортографии–хороший ангиографический результат, недостаточность АК отсутствует. Градиент си-

столического давления снизился с 18 мм рт.ст. до 4 мм рт.ст. Доставляющая система отсоединена и удалена. Пункционное отверстие ушито устрой-

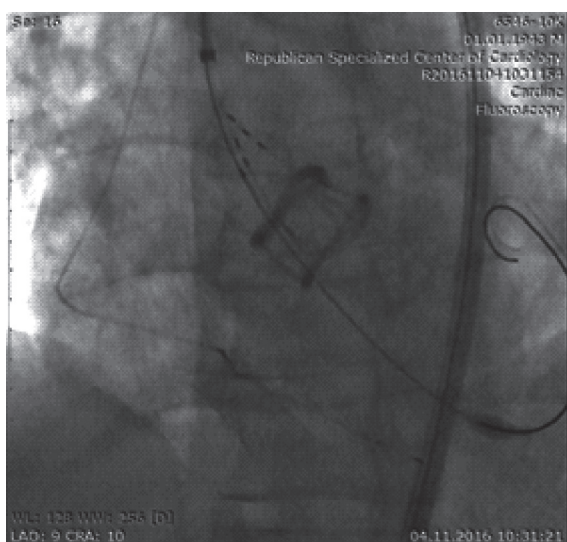
ством ProGlide. Временный электрод переустановлен в яремную вену. Наложены давящие асептические повязки.



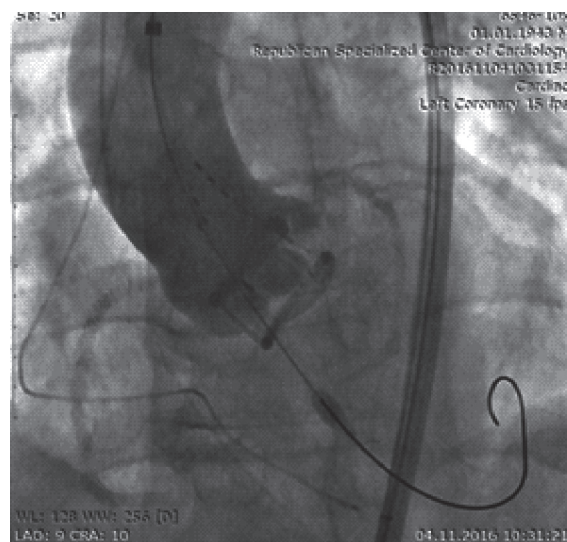
1. ТЛБВП КСАО



2. Нижнее кольцо клапана Direct Flow 29 mm



3. Верхнее кольцо клапана Direct Flow 29 mm



4. Финальная **аортография**

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В настоящее время в странах Европы и Северной Америки аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенной патологией клапанного аппарата сердца, частота которого существенно увеличивается с возрастом. Особенностью клинической картины данного порока является длительный бессимптомный период, продолжительность которого варьирует у различных пациентов. Однако в течение ближайших 4 лет у 80% бессимптомных пациентов с выраженным АС наблюдается развитие клинических проявлений, с момента возникновения которых прогноз заболевания резко ухудшается. Так, если в бессимптомный период двухлетняя выживаемость составля-

ет не менее 50%, то пятилетняя выживаемость у больных с развернутой клинической картиной АС без операции, по некоторым оценкам, снижается до 15%. Поэтому у таких больных нет альтернативы хирургическому вмешательству. Вместе с тем важнейшей проблемой хирургического лечения заболеваний АК в условиях искусственного кровообращения является высокий риск осложнений оперативного вмешательства и обусловленной ими периоперационной летальности, что стало решающим фактором для разработки альтернативных методов хирургической коррекции патологии АК. Рассматриваются показания и противопоказания к транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК), которая в настоящее время являет-

ся «прорывной технологией». Обсуждаются различные модели протезов АК, применение которых подтверждается имеющейся доказательной базой. Кратко упомянуты наиболее важные нерешенные проблемы использования ТИАК на современном этапе.

В многочисленных исследованиях показано, что операция протезирования АК у пациентов старшей возрастной группы с различной сопутствующей патологией сопряжена с высоким уровнем госпитальной летальности, которая, по данным разных авторов, достигает 11–15% [28, 29]. По данным исследования Euro Heart Survey в Европейской популяции 33% пациентов, страдающих критическим АС, не рассматривались врачами общей практики как кандидаты для хирургического лечения [30]. Это послужило решающим толчком для разработки и применения альтернативных методов хирургической коррекции патологии АК.

Впервые ТИАК была проведена французскими хирургами во главе с Cribier A. [31] в апреле 2002 г. пациенту 57 лет с тяжелым стенозом АК, со значительной дисфункцией ЛЖ и фракцией выброса = 12%, множеством сопутствующих заболеваний, состояние которого была расценено как крайне-тяжелое. Операция прошла успешно и ее результаты стали фундаментом для развития новейшей прорывной технологии.

Спустя 13 лет были разработаны и апробированы различные модели протезов АК, среди которых наибольшее распространение и доказательную базу получили два вида транскатетерных клапанов: Edwards SAPIEN XT™ (Edwards Life Sciences Inc., USA) и CoreValve™ Revalving System (Medtronic CoreValve Inc., USA) [32]. Для их изучения проведены несколько крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований, среди которых важнейшими являются PARTNER и Medtronic CoreValve U.S. Pivotal Trial.

Дизайн многоцентрового исследования PARTNER, в котором изучалась краткосрочная эффективность и безопасность ТИАК с использованием протеза Edwards SAPIEN, предусматривал выделение 2 когорты: когорты «А» и когорты «В».

В когорту «В» были включено 358 неоперабельных пациентов с критическим АС, рандомизированных (1:1) в группу трансфеморальной ТИАК и группу оптимальной медикаментозной терапии. К концу первого года наблюдения было продемонстрировано уменьшение смертности от всех причин на 20% и улучшение качества жизни в группе ТИАК, даже с учетом очень высокой (78%) частоты использования баллонной вальвулотомии в группе сравнения [33].

В когорте «А», куда были включены 699 пациентов высокого хирургического риска с симптомным АС, проводилось сравнение результатов трансфеморальной и трансапикальной ТИАК и

традиционной хирургической замены АК. Было показано отсутствие достоверных различий в уровне смертности от всех причин в течение 2-х лет наблюдения (33,9% и 35% в группах ТИАК и хирургического протезирования соответственно) [34], несмотря на отмечавшуюся к концу первого года тенденцию к большей частоте неврологических и сосудистых осложнений в группе ТИАК. Напротив, частота «больших» кровотечений, являющаяся мощным предиктором годичной летальности, была выше в группе хирургического лечения.

Изучению результатов ТИАК с применением клапана Medtronic CoreValve было посвящено многоцентровое контролируемое исследование Medtronic CoreValve U.S. Pivotal Trial, куда вошли 795 пациентов высокого риска, рандомизированные в группы ТИАК и традиционного хирургического лечения. Дизайн этого исследования в целом аналогичен когорте «А» исследования PARTNER. Смертность от всех причин в группе ТИАК оказалась достоверно ниже и составила к концу первого года наблюдения 14,2%, в сравнении с группой хирургического лечения – 19,1% [35].

Оптимистичные результаты вышеупомянутых исследований и постоянно накапливающиеся данные крупных национальных (FRANCE-2, GARY, UK TAVI Registry и др.) и международных (SOURCE) регистров ТИАК послужили стимулом к расширению показаний к ТИАК за счет пациентов промежуточного хирургического риска. В настоящее время проводятся исследования PARTNER II (когорты «А») с клапаном Edwards SAPIEN XT (2000 пациентов) и SURTAVI с клапаном Medtronic CoreValve (2500 пациентов), в которых изучаются сравнительные результаты ТИАК с применением этих видов транскатетерных клапанов и традиционного хирургического протезирования АК у больных промежуточного риска. Интересно, что дизайн исследования SURTAVI предполагает выделение в обеих группах пациентов с выраженной сопутствующей ИБС, которым будет выполняться одномоментная реваскуляризация миокарда: либо чрескожное вмешательство (до или во время ТИАК), либо одномоментная операция коронарного шунтирования (в группе хирургического протезирования АК).

С учетом полученных данных различными европейскими медицинскими ассоциациями выпущено множество рекомендаций и положений по лечению заболеваний клапанов сердца с помощью ТИАК [36]. Так, в заключении Европейской Ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) и ESC в сотрудничестве с Европейской Ассоциацией по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам (EAPCI) подчеркивается, что ТИАК представляет собой многообещающую методику коррекции аортального порока сердца у пациентов с выраженным стенозом АК высокого риска или при наличии противопоказаний к открытой операции.



В том же согласительном документе по ТИАК при определении тактики оперативного вмешательства подчеркивается необходимость учитывать различные количественные параметры, например, предполагаемую продолжительность жизни, а также такие некантифицируемые факторы риска, как прогностически значимые сопутствующие заболевания, анамнез ранее перенесенных кардиохирургических вмешательств, лучевой терапии грудной клетки, выраженный кальциноз восходящего отдела аорты [17, 36]. При этом возраст больных,

которым планируется проведение ТИАК, не играет решающей роли в выборе стратегии хирургического лечения АС, но, тем не менее, на сегодняшний день, составляет в среднем 75 лет. Окончательное решение о тактике и возможности выполнения ТИАК должно основываться на комплексном подходе с учетом не только клинико-анатомических факторов, но и технических возможностей клиники [37, 38]. Основные рекомендации по применению ТИАК представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показания к процедуре ТИАК.

Показания для проведения ТИАК	Доказательная база
Проведение ТИАК должно осуществляться мульти-дисциплинарной командой, включающую кардиолога, сердечно-сосудистого хирурга и других специалистов при необходимости (например, гериатра)	I C
ТИАК может выполняться только в учреждениях, располагающих кардиохирургической службой	I C
ТИАК показана пациентам с тяжелым симптомным АС и прогнозируемой (с учетом сопутствующих заболеваний) продолжительностью жизни более 1 года, которым, по оценке мультидисциплинарной команды специалистов, противопоказано традиционное протезирование АК и у которых можно ожидать улучшение качества жизни в результате коррекции АС	I B
ТИАК может рассматриваться у пациентов высокого риска с тяжелым симптомным АС, у которых нет абсолютных противопоказаний к традиционному протезированию, но у которых ТИАК мультидисциплинарной командой специалистов признана методом выбора с учетом индивидуального профиля риска и отсутствия анатомических противопоказаний	II B

Примечания: ТИАК–транскатетерная имплантация аортального клапана; АС–аортальный стеноз; АК–аортальный клапан.

Выбор в пользу того или иного метода хирургического лечения АС осуществляется после обследования больного и оценки степени хирургического риска. ТИАК также имеет ряд анатомических и клинических противопоказаний, представленных в табл.2.

Следует отметить, что количество выполненных ТИАК у пациентов с тяжелым АС, которым обычное вмешательство не может быть проведено, или при наличии высокого хирургического риска, в последние годы существенно выросло. Тем не менее, в недавнем обзоре Вах и соавт. представили современные данные по наиболее важным нерешенным вопросам [39, 40]. Так, одним из этих вопросов является отбор больных для выполнения ТИАК, в частности, нет единого мнения по вопросу оценки риска для больных с АС. Необходимо разработать оценочный калькулятор, который будет способен не только улучшать точность оценки, но и прогнозировать исходы после ТИАК. В то же время при отборе больных должны учитываться данные различных современных методов неинвазивной визуализации. Так, занижение размера протеза может привести к аортальной регургитации после ТИАК, а завышение–к разрыву кольца.

Точная оценка размеров кольца аорты будет иметь важное значение для правильного определения размера протеза. С этих позиций наибольшую эффективность доказали методы с использованием трехмерной визуализации, такие как МСКТ [41–43]. Кроме того, точное определение анатомии АК важно в случае наличия двухстворчатого клапана, часто имеющего значительный кальциноз. Методом выбора визуализации в данном случае также будет МСКТ.

У пациентов с аортальным пороком с феноменом «низкая скорость-низкий градиент» наиболее сложной задачей является оценка тяжести стеноза. В таком случае по данным ЭхоКГ площадь отверстия АК составит $<1,0 \text{ см}^2$, при этом ФВ ЛЖ будет $<40\%$, а средний градиент давления на АК $<30\text{--}40 \text{ мм рт.ст.}$ Необходимо определить, являются ли полученные данные результатом истинно тяжелого АС, при котором показано безотлагательное хирургическое вмешательство, или псевдотяжелого АС, при котором проводится консервативное лечение. Дифференциальный диагноз у таких больных проводится на основании стресс-ЭхоКГ со ступенчатой инфузией добутина, результаты которой интерпретируются в зависимости от характера гемодинамического ответа [34].

Противопоказания к проведению ТИАК

Абсолютные противопоказания	Клинические	Анатомические	Относительные противопоказания
1) Отсутствие специально обученной мультидисциплинарной команды. 2) Отсутствие в клинике кардиохирургической службы	1) Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни менее одного года. 2) Низкая вероятность улучшения качества жизни после ТИАК вследствие тяжелой инвалидизирующей сопутствующей патологии. 3) Наличие первичного поражения других клапанов сердца, требующих открытой операции с использованием ИК.	1) Размер кольца АК менее 18 мм или более 29 мм по данным ЭхоКГ. 2) Наличие тромба в полости ЛЖ. 3) Активный эндокардит. 4) Неблагоприятная анатомия корня аорты, выраженный асимметричный кальциноз с высоким риском окклюзии устьев коронарных артерий. 5) Выраженный атероматоз восходящего отдела аорты с нестабильными бляшками и высоким риском системной эмболии. 6) Патологическая извитость или тяжелый стеноз бедренных, подвздошных артерий или брюшной аорты (для трансфеморального доступа) .	1) Двустворчатый АК. 2) Недостаточная степень кальциноза АК. 3) Сопутствующее проксимальное поражение коронарных артерий, требующее чрескожной или хирургической реваскуляризации. 4) ФВ ЛЖ менее 20 %. 5) Нестабильность гемодинамики. 6) Тяжелая дыхательная недостаточность, невозможность хирургического выделения верхушки ЛЖ (для трансапикального доступа).

Примечание: ТИАК—транскатетерная имплантация аортального клапана; ИК—искусственное кровообращение; АС—аортальный стеноз; АК—аортальный клапан; ФВ ЛЖ—фракция выброса левого желудочка.

Несоответствие между градиентом на АК и его отверстием также отмечено у пациентов с нормальной функцией ЛЖ. В таком случае выявить пациентов с «истинным» стенозом поможет количественная оценка кальция на клапане. Одним из нерешенных вопросов остается ведение пациентов с АС и сопутствующей ИБС (у 40–75 % больных), которым показано проведение ТИАК. Остается неясным, необходимо ли вначале выполнение операции по реваскуляризации миокарда, или данную процедуру рекомендуется проводить одновременно с транскатетерным протезированием.

Особенности проведения ТИАК. В настоящее время при проведении ТИАК во всем мире используются несколько доступов. В частности, трансфеморальный, трансапикальный и трансаортальный, при этом выбор наиболее подходящего является ключевым вопросом успеха протезирования АК. По данным Европейского регистра, а также регистров ТИАК Великобритании и США, 75% больным ТИАК проведена с использованием трансфеморального доступа, при этом выбор доступа осуществлялся исходя из данных анатомии АК и клиническо-инструментальных характеристик больного. По данным недавно проведенного мета-анализа трансартериальные доступы, по сравнению с трансапикальными, ассоциировались с более высокой 30-дневной (18 исследований; 93,7% против 88,7%; $p < 0,001$) и годичной выживаемостью (13 исследований; 82,9% против 73,3%), при этом трансартериальный доступ сопровождался более высоким процентом возникновения сосудистых осложнений (12 исследований; 20,1% против 4,2%; $p < 0,001$) [44]. Полученные данные требуют проведения большего числа исследований, посвя-

щенных сравнительному анализу различных подходов.

Необходимо также отметить, что после ТИАК у 33% больных с тяжелым АС может наблюдаться умеренно тяжелая митральная регургитация (МР). В то же время по некоторым данным было выявлено уменьшение МР сразу после процедуры имплантации, что, вероятнее всего, было обусловлено снижением давления в ЛЖ. Также имеются данные об уменьшении МР после ТИАК в более поздние сроки, связанные, скорее всего, с обратным ремоделированием ЛЖ и, вследствие этого, уменьшением размеров митрального кольца [45, 46]. Однако, исходя из имеющихся в настоящее время результатов исследований, возможное уменьшение МР предсказать трудно.

Следует отметить, что аортальная регургитация (АР), возникающая после ТИАК, является наиболее часто встречающимся осложнением данной процедуры, а ее выраженность ассоциируется с послеоперационной летальностью [47]. АР подразделяется на паравальвулярную, наиболее часто встречающуюся регургитацию, возникающую вследствие наличия отверстия между нативным кольцом АК и протезом, и трансвальвулярную—через протез. Основным фактором обуславливающим значимость паравальвулярной регургитации, является несоответствие размеров протеза размерам нативного кольца АК [48]. В настоящее время нет окончательных критериев определения степени АР. Также получены противоречивые результаты долгосрочных исследований, касающиеся прогрессирования АР в отдаленном периоде. Так, некоторым авторами показано уменьшение АР [49], в других работах выявлено усиление АР [50], третьи авторы не выявили каких-либо изме-



нений в степени АР через 1–2 года после ТИАК [51].

Вопрос об оптимальном антикоагулянтном лечении, а также необходимость назначения двойной антитромбоцитарной терапии требует проведения дополнительных исследований. Также требует дальнейшего изучения и долгосрочность функционирования транскатетерных клапанных протезов сроком более 5 лет. В настоящее время в мире проведено более 10000 ТИАК, результаты которых свидетельствуют о преимуществах данной методики, среди которых—низкие показатели периоперационной летальности, небольшое количество тяжелых осложнений и снижение затрат на госпитализацию и реабилитацию пациентов [52, 53]. По современным данным, периоперационная летальность в группе малоинвазивного протезирования АК не превышает 6% [54–57], а по данным регистра ТИАК в Великобритании (2009) 30-ти дневная выживаемость после транскатетерного протезирования АК составила 92,9%, через 1 один год—78,6% и через 2 года—73,7% [55], что дает явное преимущество данному методу в сравнении с другими оперативными вмешательствами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АК—аортальный клапан
АР—аортальная регургитация
АС—аортальный стеноз
ГБ—гипертоническая болезнь

ЖЭ—желудочковая экстрасистолия
ИБС—ишемическая болезнь сердца
ИК—искусственное кровообращение
КСАо—кольцо створок аорты
ЛЖ—левый желудочек
МК—митральный клапан
МР—митральная регургитация
МСКТ—мультиспиральная компьютерная томография
ОБА—общая бедренная артерия
ОИМ—острый инфаркт миокарда
ПБПНПГ—полная блокада правой ножки пучка Гиса
ПИКС—постинфарктный кардиосклероз
ПКА—передняя коронарная артерия
ПНА—передняя нисходящая артерия
СН—сердечная недостаточность
ТИАК—транскатетерная имплантация аортального клапана
ТЛБВП—транслуминальная баллонная вальвулопластика
ФВ—фракция выброса
ФК—функциональный класс
ФП—фибрилляция предсердий
ХБП—хроническая болезнь почек
ХОБ—хроническая обструктивная болезнь легких
ХРБС—хроническая ревматическая болезнь сердца
ХСН—хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ—чрескожное вмешательство

ЛИТЕРАТУРА

1. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011 ;123:933–44.
2. Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
3. Roberts W.C., Ko J.M. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005;111:920–5.
4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study *Lancet* 2006;368:1005–11.
5. Waller B.F., Howard J., Fess S. Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation: A clinical morphologic assessment. *Clin Cardiol* 1994;17:85.
6. Pomerance A. The pathogenesis of aortic stenosis in its relation to age. *Br Heart J* 1972;34:569.
7. Fedak P.W.M., Verma S., David T.E. et al. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation* 2002;106:900–4.
8. Liu F.Z., Xue Y.M., Liao H.T. et al. Five-year epidemiological survey of valvular heart disease: changes in morbidity, etiological spectrum and management in a cardiovascular center of Southern China. *J Thorac Dis* 2014;6 (12):1724–30.
9. Rosenhek R., Binder T., Porenta G. et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–7.
10. Otto C.M., Burwash I.G., Legget M.E. et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–70.
11. Pellikka P.A., Sarano M.E., Nishimura R.A. et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111:3290–5.
12. Rosenhek R., Zilberszac R., Schemper M. et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151–6.



13. Chambers J., Bach D., Dumesnil J. et al. Crossing the aortic valve in severe aortic stenosis: no longer acceptable? *J Heart Valve Dis* 2004;13:344–6.
14. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451–96.
15. Bonow R.O., Carabello B.A., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1–148.
16. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiography* 2009;10:1–25.
17. Minners J., Allgeier M., Gohlke-Baerwolf C. et al. Inconsistencies of echocardiographic criteria for grading of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2008;29:1 043–8.
18. Ross J., Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968;38:61–7.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ****МИРЗААХМЕДОВА Н.А., ТУЛАБОВА Г.М., КАРИМОВА Д.Ф., ТАЛИПОВА Ю.Ш.***Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан***РЕЗЮМЕ****МЕНОПАУЗАДАГИ АЕЛЛАРДА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ ПАТОГЕНЕТИК САБАБЛАРИ****Мирзаахмедова Н.А., Тулабоева Г.М., Каримова Д.Ф., Талипова Ю.Ш.**

Артериал гипертензия (АГ) yurak-qon tomir kasallanish ishlash va o'lim uchun hal qiluvchi hissa qo'shmoqda. Bu keksa ayollarda qon bosimi kamroq tarqalgan va xavfli ekanligini nuqtai zohiriy farq nuqtasini bo'ldi, deb ehtiyot e'tibor so'nggi yillarda, postmenopozal gipertoniya muammosiga jalb. NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), yosh ayollarda gipertoniya chastotasi tez o'sib bormoqda ko'ra: ayol 55–64 yil ichida, u guruhda esa 65 yil mobaynida, 46,5–53% ni tashkil etadi–68%. menopozlu ayollarda gipertoniya tug'ruq rivojlanayotgan xavfi erkaklar bilan solishtirish mumkin, lekin menopoz o'zi gipertoniya, semizlik, insulin qarshilik va dislipideminin asosiy xavf omil (RF) hisoblanadi. Shuning uchun, keksa ayollarda qon bosimini oshirish muammosi alohida e'tibor beriladi.

SUMMARY**PATHOGENETIC ASPECTS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN MENOPAUSAL OF WOMEN****N.A.Mirakhmedova, G.M.Tulaboeva, D.F.Karimova, Y.SH.Talipova**

Arterial hypertension (AH) makes a decisive contribution to the performance of the cardiovascular morbidity and mortality. Careful attention in recent years, attracted by the problem of postmenopausal hypertension, as it became apparent discrepancy point of view that hypertension in older women is less common and dangerous. According to the NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), the incidence of hypertension in women with age is growing rapidly: in women 55–64 years, it is 46,5–53%, while in the group over 65 years–68%. The risk of developing complications of hypertension in menopausal women is comparable to that of men, but the menopause itself is a major risk factor (RF) of hypertension, obesity, insulin resistance and dyslipidemia. Therefore, the problem of increasing blood pressure in elderly women is given special attention.

РЕЗЮМЕ**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ****Мирзаахмедова Н.А., Тулабоева Г.М., Каримова Д.Ф., Талипова Ю.Ш.**

Артериальная гипертензия (АГ) вносит решающий вклад в показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Пристальное внимание в последние годы привлекает проблема постменопаузальной АГ, так как стало очевидным несоответствие точки зрения о том, что АГ у женщин пожилого возраста менее распространена и опасна. По данным NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), частота АГ у женщин с возрастом стремительно растет: у женщин 55–64 лет она составляет 46,5–53%, а в группе старше 65 лет–68%. Риск развития осложнений АГ у женщин в менопаузе сопоставим с таковым у мужчин, однако менопауза сама по себе является серьезным фактором риска (ФР) развития АГ, ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии. Поэтому проблеме повышения АД у женщин пожилого возраста уделяется особое внимание.

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) тесно связано с факторами риска. Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим

фактором риска развития ССЗ–инфаркта миокарда и мозгового инсульта, определяющих высокую смертность. За последние десятилетия XX

века отмечен рост смертности от ИБС и инсульта, являющихся основными осложнениями АГ. По данным рабочей группы ВОЗ (1997 г.), Россия по смертности от ИБС и инсульта занимает одно из первых мест в Европе. Согласно «Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ», разработанным экспертами ВНОК (2010 г.), целевыми уровнями артериального давления (АД) для всех категорий пациентов с АГ являются значения, не превышающие 140/90 мм рт.ст. При условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и менее.

В Узбекистане заболеваемость АГ достигает 25–30 % населения. В этой связи во всем мире актуальными задачами являются не только своевременная и точная диагностика, но и правильное последовательное лечение.

По данным обследования репрезентативной выборки, которое проводилось в 1993 году, стандартизированная по возрасту распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России составляет среди женщин 41,1 %, у мужчин – 39,2 %. Женщины лучше мужчин информированы о наличии у них заболевания (58,9 против 37,1 %), чаще лечатся (46,7 против 21,6 %), в том числе эффективно (17,5 против 5,7 %). У мужчин и женщин отмечается отчетливое увеличение частоты встречаемости АГ с возрастом. До 40 лет АГ чаще наблюдается у мужчин, а после 50 лет – у женщин.

Артериальная гипертензия (АГ) вносит решающий вклад в показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Пристальное внимание в последние годы привлекает проблема постменопаузальной АГ, так как стало очевидным несоответствие точки зрения о том, что АГ у женщин пожилого возраста менее распространена и опасна. По данным NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [2], частота АГ у женщин с возрастом стремительно растет: у женщин 55–64 лет она составляет 46,5–53 %, а в группе старше 65 лет – 68 %. Риск развития осложнений АГ у женщин в менопаузе сопоставим с таковым у мужчин, однако менопауза сама по себе является серьезным фактором риска (ФР) развития АГ, ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемии. Поэтому проблеме повышения АД у женщин пожилого возраста уделяется особое внимание.

Статистические данные свидетельствуют о большой значимости рассматриваемого заболевания для женщин. Нередко именно в перименопаузе АГ впервые выявляется, хотя до этого могла существовать уже несколько лет. В современных условиях не вызывает сомнений, что далеко не всегда АГ может иметь какие-либо клинические проявления. Нередко болезнь течет достаточно длительно бессимптомно и поэтому может быть

выявлена случайно при измерении АД. Однако, в перименопаузе при возникновении широкого спектра нейровегетативных симптомов, таких как приливы жара, ночная потливость, головокружение, повышению АД придается большое значение как врачами, так и пациентками, этот параметр оказывается чаще определяемым и именно с развитием АГ связывается выраженное снижение качества жизни. Тезис, высказанный еще в восьмидесятые годы XX века, о взаимоотягощающем течении гипертонической болезни и климактерического синдрома, актуален и сегодня.

С развитием менопаузы возрастают частота и распространенность артериальной гипертензии (АГ) [1–8]. АГ в менопаузе является одним из наиболее важных, но модифицируемых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), патогенез ее имеет свои особенности и может быть опосредован разными механизмами [5–8]. Возможны следующие механизмы развития АГ у женщин в менопаузе:

1. Гипоэстрогения – представляет собой фактор, способствующий нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию оксидативного стресса. Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря увеличению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота (NO-синтетаза) посредством взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами α-типа и увеличения продукции вследствие этого NO-эндотелиального фактора релаксации сосудов. У женщин дисфункция эндотелия развивается на 10 лет позже по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку [5, 8]. Наличие взаимосвязи роста заболеваемости и смертности от ССЗ обусловлено развитием дисфункции эндотелия в период менопаузы у женщин на фоне дефицита эстрогенов.

2. Снижение уровня эстрогенов и прогестерона – важный, но не единственный фактор патогенеза АГ у женщин в менопаузе. Не менее значимая роль отводится и повышению уровня андрогенов в плазме крови у женщин в менопаузе. Тестостерон повышает активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), следовательно, гиперандрогения является их активатором [11, 12]. Тестостерон может оказывать прямое действие на каналы почек и способствовать задержке натрия в организме. Эстрадиол блокирует синтез вазоконстриктора эндотелина-1, тестостерон стимулирует синтез эндотелина-1 и вызывает оксидативный стресс.

3. Дефицит эстрогенов приводит к АГ за счет активизации симпатической нервной системы (СНС). У женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с пременопаузальным повыше-

ны плазменные уровни норадреналина [11, 12]. В свою очередь, главный эффектор СНС норадреналин способствует повышению активности РААС, что может привести к повышению артериального давления (АД) вследствие увеличения уровня ангиотензина II (АТ II). Между тем в норме АТ II выполняет функцию аутокринного/паракринного регулятора структуры и функции адипоцитов: и при выраженном увеличении массы жировой ткани возможно системное влияние повышенного количества тканевого АТ II, и в сочетании с влиянием других медиаторов, синтезируемых в жировой ткани (лептин, интерлейкины), АТ II имеет важное значение в развитии АГ.

4. Следующий фактор, обуславливающий частоту развития АГ,—это формирующееся в менопаузе абдоминальное ожирение. В исследовании Nurses' HealthStudy с участием молодых женщин без ССЗ была выявлена прямая ассоциация между повышенным ИМТ и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У женщин с ожирением сердечно-сосудистый риск увеличивался в 4 раза. Ожирение в отличие от мужчин достоверно чаще встречается у женщин среднего возраста, а ИМТ оказывает наибольшее влияние на уровень АД у женщин. У пациентов с ожирением частота встречаемости АГ повышается от 2 до 6 раз. По результатам Фрамингемского исследова-

ния оказалось, что снижение веса имеет прямую взаимосвязь со снижением не только сердечно-сосудистого риска, но и частотой АГ. У женщин в менопаузе гораздо чаще отмечается избыточный вес и андроидное ожирение, с которым тесно связано развитие инсулинорезистентности. Его наличие в сочетании с нарушениями метаболизма углеводов и липидов формирует инсулинорезистентность (ИР), что приводит к снижению синтеза NO, повышению образования свободных жирных кислот, угнетению активности NO-синтазы. Все это способствует повышению чувствительности сосудистой стенки к действию прессорных веществ и нарушению эндотелий зависимой вазодилатации, оказывая существенное влияние на частоту развития АГ [5, 7].

5. Взаимосвязь между АГ, ИР и гиперинсулинемией является предметом активной дискуссии. Выделены 4 патогенетических механизма, с помощью которых ИР приводит к формированию АГ:

а) гиперинсулинемия способствует активации СНС;

б) инсулин обладает антинатрийуретическим эффектом (экспериментально доказано, что при его введении на 30–40% усиливается реабсорбция натрия на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефрона);

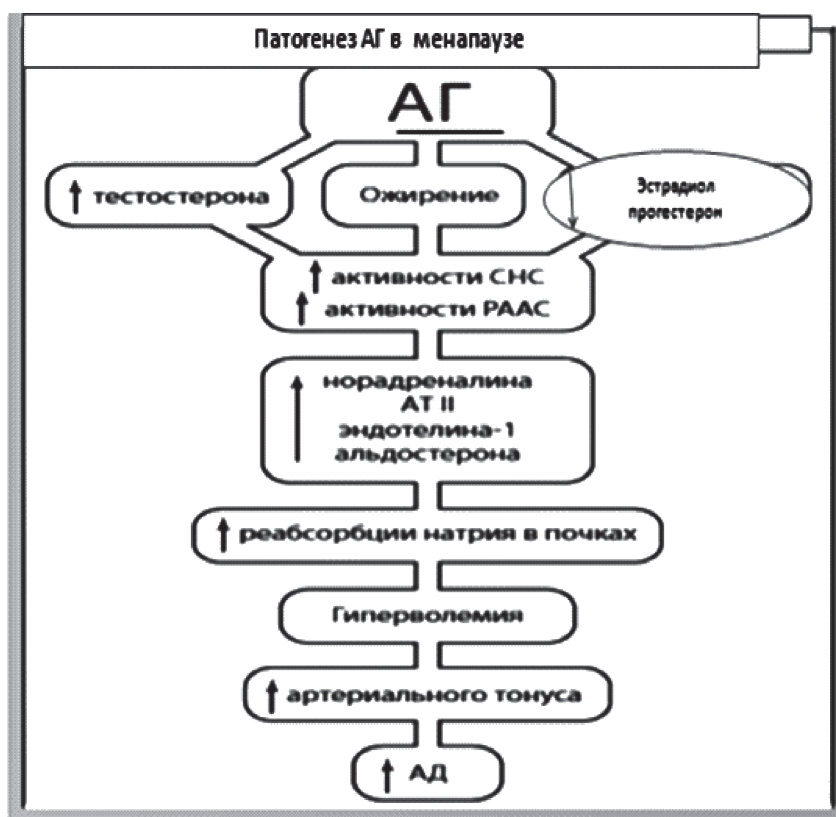


Рис.

в) при ИР-гиперинсулинемии нарушаются механизмы трансмембранного транспорта ионов, что приводит к увеличению концентрации натрия и кальция внутри гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, а это, в свою очередь, сопровождается повышением чувствительности клеток к прессорному действию норадреналина и АТ;

г) при ИР-гиперинсулинемии отмечаются синтез эндотелием вазоконстрикторов эндотелина – 1, тромбоксана А₂ и снижение синтеза NO и простаглицлина, оказывающих вазодилатирующий эффект; инсулин и связанные с ним факторы роста (инсулиноподобный фактор роста 1 и др.) непосредственно оказывают стимулирующий эффект на пролиферацию клеток, вызывая гипертрофию стенок артериол, и способствуют усилению и закреплению гипертензивных реакций [5, 7, 11, 12, 17, 19, 20]. Механизм развития АГ в менопаузе представлен на рис.

Таким образом, дефицит половых гормонов в менопаузе может способствовать развитию ММС. В постменопаузе, по мере снижения и выключения функции яичников, организм женщины вынужден перестраиваться на иной гормональный режим. Осуществление этого сложнейшего биологического экзамена зависит от состояния многих органов и систем, которые привыкли адекватно реагировать на половые гормоны. Важную роль играют также приобретенные хронические заболевания, наследственные и социальные факторы, влияющие на перестройку центральной нервной системы. Болезненная биологическая перестройка может проявляться различными климактерическими расстройствами с учетом временных и клинических параметров с последующим формированием ММС, что требует соответствующей медицинской коррекции и врачебного сопровождения.

ЛИТЕРАТУРА

- Mendelsohn M., Karas R. The protective effects of estrogen on cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 34: 1801–1.
- Bolego C., Cignarella A., Sanvito P. et al. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor- α agonists and is abolished by estrogen deprivation. *J Pharm AndExpTher* 2005; 313: 1203–8.
- Hodgin J.B., Knowles J.W., Kim H.S. et al. Interactions between endothelial nitric oxide synthase and sex hormones in vascular protection in mice. *J Clin Invest* 2002; 109 (4): 541–8.
- Saitta A., Altavilla D., Cucinotta D. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled Study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2001; 21: 1512–8.
- Cox M.W., Fu W., Chai H. et al. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Surg Res* 2005; 124 (1): 104–11.
- Santos R.L., Abreu G.R., Bissoli N.S. et al. Endothelial mediators of 17 β -estradiol-Induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (4): 569–75.
- Tostes R.C., Nigro D., Fortes Z.B. et al. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (9): 1143–58.
- Mikkola T., Viinikka L., Ylkorkala O. Administration of transdermal estrogen without progestin increases the capacity of plasma and serum to stimulate prostacyclin production in human vascular endothelial cells. *FertilSteril* 2000; 73 (1): 72–4.
- Moyses M.R., Barker L.A., Cabral A.M. Sex hormone modulation of serotonin-Induced coronary vasodilation in isolated heart. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (7): 949–58.
- Ma L., Yu Z., Xiao S. et al. Supersensitivity to serotonin-and histamine-Induced arterial contraction following ovariectomy. *Eur J Pharmacol* 1998; 359 (2): 191–200.
- David F.L., Carvalho M.H., Cobra A.L. et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38 (2): 692–6.
- Polderman K.H., Stehouwer C.D., van Kamp G.J. et al. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism* 2000; 49 (5): 648–50.
- Patterson E., Ma L., Szabo B. et al. Ovariectomy and estrogen-Induced alterations in myocardial contractility in female rabbits: role of the L-type calcium channel. *Pharm ExpTher* 1998; 284 (2): 586–91.
- Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens. *Ginekol Pol* 2002; 73 (1): 61–7.
- Ruiz-Larrea M.B., Martin C., Martinez R. et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous



and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens. *ChemPhys Lipids* 2000; 105 (2): 179–88.

16. Reyes M.R., Sifuentes-Alvarez A., Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *ActaObstetGynecolScand* 2006; 85 (9): 1090–3.
17. Krstevska M., Dzhekova-Stojkova S., Bosilkova G. Menopause, coronary artery disease and antioxidants. *ClinChem Lab Med* 2001; 39 (7): 641–4.
18. Wassmann K., Wassmann S., Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res* 2005; 97 (10): 1046–54.
19. Delibasi T., Kockar C., Celik A. et al. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly* 2006; 136 (31): 510–4.
20. Shelley J.M., Green A., Smith A.M. et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 39–45.
21. Атаханова Л.Э. Метаболический синдром у женщин в климактерии, Ташкент, 2006, 99 стр.