

ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2019 № 1 (51)



КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА



O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 1/2019
(51)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 1/2019
(51)

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
Сайт: www.uzcardio.uz
E-mail: cardiocenter@mail.ru

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов
Зам. глав. редактора А.Б. Шек
Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов
Отв. секретарь Н.З. Срождинова
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
Н.У. Шарапов

Редакционный совет:

А.Н. Беловол (Харьков. Украина)
Л.Р. Бобронникова (Харьков. Украина)
А.Г. Гадаев (Ташкент)
В.А. Джалалова (Самарканд)
А.К. Джусипов (Алматы. Казахстан)
Н.У. Закиров (Ташкент)
З.Р. Зуннунов (Термез)
С.Д. Искандерова (Ташкент)
Б.А. Магрупов (Ташкент)
Н.А. Мазур (Москва. Россия)
А.С. Джумагулова (Бишкек. Киргизстан)
А.А. Раимжанов (Фергана)
З.Я. Рахимов (Душанбе. Таджикистан)
А.М. Сагиров (Ургенч)
С.Ю. Турсунов (Андижан)
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 01.05.2019. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. п.л. 16,0. Тираж 300. Заказ № 283.

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

Дизайн и печать ООО «Niso Poligraf». Ташкентская область, Урта Чирчикский район,
ССГ «Ок-ота», махалля Машъал, улица Марказий, дом 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ АКШ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

ШАРИПОВ И.М.¹, КАРИМОВ Ш.И.², КУРБАНОВ Р.Д.¹

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии¹;
Ташкентская медицинская академия², г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

КОРОНАР АРТЕРИЯЛАРНИНГ ШИКАСТЛАНИШ ТИПИГА КЎРА БЕМОРЛАРДА ИШЛАБ ТУРГАН ЮРАҚДА АОРТО-КОРОНАР ШУНТЛАШ АМАЛИЕТЛАРИНИНГ НАТИЖАЛАРИ

Шарипов И.М., Каримов Ш.И., Курбанов Р.Д.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази; Toshkent tibbiyot akademiyasi, Toshkent, Ўзбекистон.

Долзарблик. Коронар артериянинг хавфли проксимал шикастланиши аорто-коронар шунтлаш амалиётларининг натижаларига таъсир қилувчи хавф омилларидан бири ҳисобланади. Айниқса, бу амалиётларни сунъий қон айлантириш ва кардиоплегия шароитида ўтказиладиган турларига хосдир. Бу каби шикастланишнинг ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш амалиётларининг натижаларига таъсири ҳақида маълумот жуда ҳам кам.

Материаллар ва усуллар. 2015–2018 йилларда РИКИАТМнинг кардиохирургия бўлимида 500 ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш амалиёти бажарилди (бу умумий бажарилган 516 коронар шунтлаш амалиётининг 96,9% ташкил этди). Коронар артерияларнинг шикастланиш типига кўра беморлар иккита гуруҳга бўлинган: I гуруҳ – 222 (44,4%) чап бош коронар артерия ва проксимал ПМЖВ ва ОА артерияларининг шикастланишига эга бўлган беморлар ва II гуруҳ – 278 (55,6%) ва бу каби шикастланиш йўқ бўлган беморлар. EuroSCORE хавф-калькулятори асосида ҳисобланган асорат ва ўлим хавфи I гуруҳда ўртача 4,32 баллни (ёки 4,63%), II гуруҳда эса бу кўрсаткич 3,43 баллни (ёки 3,83%) ташкил этди ($p = 0,06$).

Натижалар. Амалиётларнинг ўртача давомийлиги гуруҳлар уртасида сезиларли даражада фарқ қилмади ва I гуруҳда 228 дақиқани ва II гуруҳда 232 дақиқани ташкил этди. Ҳар иккала гуруҳда дистал анастомозларнинг сони учтадан зиёд булди (I ва II гуруҳда бемор бошига 3,2 ва 3,1 дистал анастомоз). Госпитал ўлим кўрсаткичи I гуруҳда 1,3% ва II гуруҳда 1,1% ташкил этди.

Хулоса. Коронар артерияларнинг хавфли проксимал шикастланиши бўлган беморларда аорто-коронар шунтлаш амалиётлари хавфсиз усул бўлиб, миокард реваскуляризациясининг тўлиқлиги ва бу каби шикастланиш бўлмаган беморларда бўлгани каби паст даражадаги асорат ва ўлим даражаси билан бажарилиши мумкин.

Калит сўзлар: ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш, чап коронар артериянинг шох шикастланиши, ишемик юрак касаллиги.

SUMMARY

RESULTS OF OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING SURGERY IN PATIENTS WITH DIFFERENT LOCATION OF CORONARY BED LESIONS

Sharipov I.M., Karimov Sh.I., Kurbanov R.D.

Republican specialized scientific practical medical center of cardiology, Tashkent medical academy. Tashkent, Uzbekistan

Introduction. The stem lesion of the left coronary artery is considered to be one of the risk factors influencing the results of coronary artery bypass grafting surgery. In particular, this applies to the conduct of such operations in the conditions of artificial blood circulation and cardioplegy. Very little is known about the impact of the presence of the lesion of the trunk of the left coronary artery on the results of off-pump coronary artery bypass surgery.

Material and methods. In the Department of Cardiac Surgery of RSSPMC of Cardiology for the period of April 2015 – April 2018, were performed 500 off-pump CABG procedures (this amounted to 96,9% of the total



number of 516 patients who undergone isolated CABG operations). All patients, depending on the presence or absence of the lesion location were divided into 2 groups: I Group-222 (44,4%) patients with the location of lesion in the mainstem of LCA or in proximal parts of LAD or Cx and II Group-278 (55,6%) patients with more distal lesions. The risk of surgical intervention by EuroScore calculator was greater in patients of I group-4,32 points (4,63%), while in the II group it amounted to 3,43 (3,83%) points ($p = 0,06$).

Results. The average duration of the operation was about 228 minutes in group I and 232 minutes in group II. The average number of distal anastomoses in both groups was more than three anastomoses per patient (3,2 and 3,1 respectively). Hospital mortality amounted to 1,3% in group I and 1,0% for the second group.

Conclusions. The presence of a very proximal lesions (left mainstem, proximal LAD and Cx) of the left coronary artery is not an additional risk factor, complicating the implementation of off-pump CABG in this group of patients. Such operations are a safe method and can be performed without damage to the completeness of revascularization with the same low mortality as in patients without left mainstem lesions.

Key words: off-pump coronary artery bypass grafting surgery, left mainstem disease, ischemic heart disease.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ АКШ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Шарипов И.М., Каримов Ш.И., Курбанов Р.Д.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии; Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан

Актуальность. Характер поражения коронарного русла считается одним из факторов риска, влияющим на результаты операций аортокоронарного шунтирования. Особенно это касается проведения таких операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии (КП). Очень мало известно о влиянии этого фактора на результаты операций АКШ на работающем сердце.

Материал и методы. В отделении кардиохирургии РСНПМЦК за период апрель 2015 – апрель 2018 годы выполнено 500 операций АКШ на работающем сердце (это составило 96,9% от общего количества 516 больных, которым были выполнены операции изолированного АКШ). Больные в зависимости от локализации поражения коронарного русла были разделены на 2 группы: I группа – 222 (44,4%) пациента, у которых имелось поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), либо же начальных сегментов крупных передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ) и огибающей артерии (ОА) – с большой частью левого желудочка под риском (около 70%) и II группа – 278 (55,6%) пациентов без поражения проксимальных сегментов коронарного русла. Риск хирургического вмешательства по EuroScore был больше у больных I группы – 4,32 балла (4,63%), в то время как во II группе он составил 3,43 (3,83%) балла ($p=0,06$).

Результаты. Средняя продолжительность операции составила около 228 минут в I группе и 232 минут во II группе. Среднее число дистальных анастомозов в обеих группах было больше трех анастомозов на пациента (3,2 и 3,1 соответственно). Госпитальная летальность составила в I группе 1,3%, во второй группе – 1,1%.

Выводы. Наличие опасных локализаций поражения коронарного русла не является дополнительным фактором риска, осложняющим выполнение у этой группы больных АКШ на работающем сердце. Такие операции являются безопасным методом и могут выполняться без ущерба полноте реваскуляризации миокарда с такой же низкой летальностью, как и у больных группы низкого риска.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование на работающем сердце, стволное поражение левой коронарной артерии, ишемическая болезнь сердца.

Актуальность. Характер поражения коронарного русла (где располагаются атеросклеротические бляшки, степень сужения просвета сосуда, диффузность поражения и т.д.) оказывает огромное влияние на результаты операций аортокоронарного шунтирования. Особенно, это касается проведения таких операций в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии (КП), когда адекватная защита миокарда напрямую зависит от равномерного распределения кардиopleгического раствора. Большинство проведенных к настоящему времени исследований изучают влияние этих факторов на стандартную операцию АКШ в условиях ИК и КП, но, к сожалению, очень мало известно о влиянии этих

факторов на результаты операций АКШ на работающем сердце. Учитывая все вышеизложенное, нам представляется крайне актуальным проведение дополнительных исследований в этой области.

Материал и методы. В отделении кардиохирургии Республиканского специализированного центра кардиологии за период апрель 2015 – апрель 2018 годы выполнено 500 операций АКШ на работающем сердце (это составило 96,9% от общего количества 516 больных, которым были выполнены операции изолированного АКШ). В качестве фактора характера поражения коронарного русла нами рассматривалась локализация поражения коронарного русла, а именно его

проксимальность и задействованность ствола левой коронарной артерии (ЛКА). В зависимости от этого больные были разделены на две группы: I группа – 222 (44,4%) пациента, у которых имелось поражение ствола ЛКА, либо же начальных сегментов крупных передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ) и огибающей артерии (ОА) – с большей частью левого желудочка под риском (около 70%). Вторую группу составили 278 (55,6%) пациентов, тип поражения коронарного русла которых характеризовался более дистальным расположением бляшек без задействования ствола ЛКА или же проксимальных сегментов крупных сосудов. Изучение клинико-демографических показателей в группах показало (табл. 1), что распределение показателей пациентов в обеих группах было относительно гомогенным за исключением нескольких факторов. Большинство пациентов мужского пола – 82,0 и 83,4%, соответственно в I и во II группах. Средний возраст пациентов составил 60,2 и 59,3 лет. Более чем 2/3 больных в каждой группе имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. Сахарный диабет был отмечен у 30,6% пациентов I группы и у 35,6% пациентов II группы. Та или иная степень хронической болезни почек была диагностирована у 5,8 и 9,7% пациентов, соответственно в I и II группах. Стентирование коронарных артерий в анамнезе было у 6,8 и 6,1% пациентов больных в обеих группах соответственно. Во II группе больше пациентов с ХОБЛ – 36,7% пациентов, в то время как в I группе таких пациентов было 18,9% ($p < 0,05$). Также среди пациентов I группы было статистически достоверно больше лиц с нестабильной стенокардией и в острой фазе инфаркта миокарда – 25,0% против 8,6% во II группе ($p < 0,05$). Размеры ЛЖ по данным эхокардиографии и ФВ ЛЖ были приблизительно одинаковыми в обеих группах. У 18,9 и 16,5% пациентов I и II групп соответственно ФВ ЛЖ менее 45%, хотя разница была статистически недостоверной. Большая часть больных в обеих группах была в III и IV классах NYHA (95,5% и 86,3% соответственно). Среди пациентов I группы было больше лиц с нестабильной и выраженной стенокардией (51,8% в I группе против 38,8% во II группе соответственно), хотя разница была и статистически недостоверной. Риск хирургического вмешательства, рассчитанный при помощи риск-калькулятора EuroScore, был больше у больных I группы – 4,32 балла (4,63%), в то время как во II группе он составил 3,43 (3,83%) балла ($p = 0,06$). Разница по этому показателю близка к достоверной. Таким образом, больные I группы отличались большей долей лиц с наличием хронической патологии легких, значительно большим количеством лиц с нестабильной стенокардией и в острой стадии инфаркта миокарда, а также более высоким риском хирургического вмешательства по шкале EuroSCORE.

Хирургическая техника. Использовался стандартный анестезиологический мониторинг. Кроме общей конвенциональной анестезии использовалась техника высокой торакальной эпидуральной анальгезии. Все операции выполнялись из срединного стернотомного доступа. У всех больных выделялась левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) – так называемая «маммарная» артерия. При невозможности ее выделения выделялась правая внутренняя грудная артерия (ПВГА). Параллельно выделялась большая подкожная вена бедра (БПВБ). Гепарин вводился из расчета 1–1,5 мг/кг веса больного (до достижения значений АСТ >300 сек). Перикард вскрывался стандартным перевернутым «Т»-разрезом. Во всех случаях использовался глубокий перикардальный шов-держалка (шов Lima), посредством манипуляции которого нам удавалось получить доступ к различным поверхностям сердца. При необходимости (в случае проблем с визуализацией латеральной поверхности сердца для доступа к артериям бассейна огибающей артерии (ОА), нами накладывались дополнительные полуглубокие перикардальные держалочные швы около устьев левых верхней и нижней легочных вен. Также нами были использованы коммерческие образцы позиционеров сердца (Starfish, Medtronic Minneapolis, MN). Для стабилизации миокарда сердца в области наложения анастомоза нами использовались коммерческие образцы стабилизаторов (Octopus 4 Tissue Stabilizer; Medtronic, Minneapolis, MN). Временную окклюзию коронарной артерии производили посредством наложения в проксимальной части артерии силиконового шва-удавки. После выполнения артериотомии всегда, если было возможно, использовали интракоронарные шунты (ClearView Intracoronary Shunt; Medtronic). Реваскуляризацию начинали с окклюзированной артерии-реципиента, если таковые имелись. Как правило, это были либо ПМЖВ, либо правая коронарная артерия (ПКА), или же ее задняя межжелудочковая ветвь ЗМЖВ. В случае, если это была артерия ПМЖВ, то сначала накладывали анастомоз ЛВГА-ПМЖВ, запускали кровоток по ней, затем продолжали в обычной манере. Если это была ПКА (или ЗМЖВ), то вначале накладывали дистальный анастомоз между ней и аутовеной (БПВБ). Затем на боковом отжатию восходящей аорты накладывали все проксимальные анастомозы, заполняли все аутовены кровью и запускали кровоток в ПКА (ЗМЖВ). После этого продолжали реваскуляризацию наложением анастомоза ЛВГА-ПМЖВ. Реваскуляризацию артерий латеральной стороны сердца (системы ОА и диагональные ветви – ДВ) выполняли только после того, как артерии передней стороны (ПМЖВ и ПКА-ЗМЖВ) были реваскуляризованы и получали кровоснабжение. Если окклюзированных артерий не было – реваскуляризацию всегда начинали с артерии ПМЖВ. По завершении кон-



струирования всех шунтов проводили ультразвуковую флоуметрию (по принципу Transit-time flow measurement) по вновь созданным шунтам (MiraQ, Medistim, Norway). Если не было избыточного кровотечения, то мы нейтрализовывали только половину дозы гепарина.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила около 228 минут в I группе и 232 минут во II группе (табл. 2). В обеих группах у всех больных была использована левая внутренняя грудная артерия (при невозможности ее использования – правая). Среднее число дистальных анастомозов в обеих группах было больше трех анастомозов на пациента (3,2 и 3,1 соответственно). Около 75–80% пациентам было сконструировано 3–4 коронарных шунта. В обеих группах, приблизительно у 20–22% больных была использована сложная хирургическая техника в виде создания секвенциальных и композитных шунтов. У пациентов II группы больше использовалась техника секвенциального шунтирования (15,1 против 7,6% в I группе), в то время как у пациентов I группы была большая частота использования композитных шунтов (14,4 против 6,1% во II группе), хотя эта разница была статистически недостоверной ($p = 0,132$). Как мы указывали ранее, в зависимости от наличия или отсутствия окклюзированных артерий, последовательность наложения шунтов варьировала. В соответствии с этим начало наложения шунтов с ПМЖВ составило 69,4% в I группе и 82,7% во II группе ($p = 0,089$). В оставшихся случаях в обеих группах шунтирование начиналось с других бассейнов, как правило, это был бассейн ПКА. Средняя кровопотеря в обеих группах не различалась достоверно и составила приблизительно 596 мл и 554 мл соответственно. Частота нефатальных интраоперационных осложнений в обеих группах составила 9,0% в I группе и 14,7% – во II группе, разница по этому показателю в группах была статистически недостоверной. Как правило, здесь превалировали желудочковые экстрасистолии (ЖЭ), срыв на фибрилляцию предсердий (ФП) интраоперационно и снижение гемодинамических показателей, потребовавшее подключения вазопрессоров. У 6 (2,7%) пациентов I группы интраоперационно произошла конверсия (переход) на ИК, в то время как этот показатель у больных II группы составил 3,6% (10 пациентов). Статистически достоверной разницы по этому показателю в двух группах не выявлено.

В непосредственном послеоперационном периоде у 40 (32,2%) пациентов I группы и у 45 (30,8%) II группы была необходима инотропная поддержка до полного восстановления нормальных показателей сердечно-сосудистой системы (табл. 3). При этом продолжительность ее варьировала в пределах 3,0 и 2,6 часа. Средняя продолжительность пребывания больных на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) составила 6,4 часа в I груп-

пе и 5,6 часа во II. По одному пациенту в каждой группе была необходима пролонгированная ИВЛ (более 24 часов). Пациенты обеих групп получали трансфузии эритроцитарной массы (ЭрМ) и свежемороженой плазмы (СЗП) интраоперационно и по необходимости в послеоперационном периоде. Так, пациентам I группы было перелито в среднем 347 мл ЭрМ, а II группе – 338 мл ($p = 0,566$). Средний объем трансфузии СЗП составил 432 мл на пациента в I группе, и 422 мл во II группе ($p = 0,752$). Такое осложнение послеоперационного периода, как пароксизм ФП, было отмечено у 5,8% пациентов в I группе и у 6,1% во II группе. Статистически достоверной разницы по этому показателю между группами не отмечено. Все случаи ФП в послеоперационном периоде проходили без сильных гемодинамических сдвигов и были купированы медикаментозно. Нарушения мозгового кровообращения по типу транзиторных нарушений без неврологического дефицита были отмечены у одного (0,4%) больного во II группе, в то время как у пациентов I группы подобных осложнений не отмечено. Периоперационный инфаркт миокарда был отмечен по одному пациенту в каждой группе (0,5 и 0,4% соответственно). У трех больных каждой группы (1,3 и 1,1% соответственно) по поводу кровотечения в послеоперационном периоде была выполнена рестернотомия для достижения полного гемостаза. Поверхностная раневая инфекция также была отмечена в 1,3 и 1,1% случаев, соответственно в I и во II группах. Статистически достоверной разницы по частоте вышеприведенных осложнений нами не выявлено. Средняя продолжительность пребывания пациентов в отделении хирургической реанимации составила около 48 часов в I группе и 47 часов во II группе. Статистически достоверной разницы по этому показателю между группами также не было. Средняя продолжительность госпитального периода после операции составила 6,2 дня у пациентов I группы, а у пациентов II группы этот показатель составил в среднем 6,9 дня. Разница по этому показателю оказалась статистически достоверной ($p < 0,05$). Госпитальная летальность в I группе – 1,3% (3 пациента), а во II группе – 1,1% (3 пациента). Статистически значимой разницы по этому показателю также не было выявлено.

Обсуждение. Отношение кардиохирургов к локализации поражений коронарного русла можно продемонстрировать на примере особого их отношения к факту наличия у пациентов поражения ствола ЛКА. Это проявлялось в особых требованиях к предоперационной тактике, анестезиологическому пособию, особенностях хирургической техники и послеоперационного ведения. В начале 2000 г. хирурги после начала выполнения операций АКШ на работающем сердце, также относились настороженно к пациентам со стволовым поражением ЛКА [1]. Это также нашло отраже-

ние в создании специальных инструментов и техник для выполнения операций АКШ у больных со стволочным поражением [2]. В целом начальный период выполнения операций АКШ на работающем сердце характеризуется низкой долей пациентов высокого риска (стволовое поражение ЛКА, низкая ФВ, дилатированный левый желудочек и др.), а также низким числом пациентов с ОКС, сочетанной патологией легких и почек и т.д. [3–5]. Например, E. Buffalo с соавт. [4] приводит среднее количество шунтов на операцию, составляющее 1,9. А доля АКШ на работающем сердце в общем количестве изолированных АКШ у них составила 46%. В целом, первоначальный опыт выполнения операций АКШ на работающем сердце (которые выполнялись в целом у больных низкого риска) на основе многочисленных исследований не смог убедительно продемонстрировать преимущества перед выполнением таких операций в условиях ИК [5–8]. В тоже время появились первые сообщения о результатах выполнения операций АКШ на работающем сердце у больных высокого риска [9]. Веховая статья опубликована J. Puskas с соавт. [10], в которой убедительно продемонстрированы преимущества операций АКШ на работающем сердце перед выполнением таких операций в условиях ИК у больных группы высокого риска. Впервые были продемонстрированы преимущества операций АКШ на работающем сердце у больных группы высокого риска, выявленные при сопоставлении больных, сгруппированных по показателю предоперационного риска.

Нами представлена непрерывная серия пациентов, подвергнутых изолированной операции АКШ на работающем сердце, которая отражает повседневную практику нашей группы. По основным клиничко-демографическим параметрам пациенты в обеих группах относительно гомогенны. Как и в большинстве других серий, значительную долю пациентов составляют лица мужского пола. Хотя средний возраст наших пациентов (около 60 лет в обеих группах) ниже, чем у большинства западных авторов, но по показателю возраста различий в группах не было выявлено. Более 30% в обеих группах составили лица с ожирением и сахарным диабетом (в основном II типа). Следует отметить, что во II группе было больше пациентов с ХОБЛ (18,9 против 36,7%), и эта разница была статистически достоверной. У более чем 70% пациентов в обеих группах был инфаркт миокарда в анамнезе, а разницы по этому показателю в группах не было. В I группе было достоверно больше пациентов с ОКС (25 против 8,6%), что на наш взгляд, обусловлено спецификой поражения коронарных сосудов у пациентов I группы. По основным эхокардиографическим показателям в группах разницы не было, в основном это были относительно сохраненные пациенты. Часть пациентов – 16–19% – была с ФВ ЛЖ менее 45%. Пода-

вляющее большинство пациентов в обеих группах были в III–IV функциональном классах NYHA, а также в III–IV функциональном классах стенокардии по ССА. Это наглядно демонстрирует наличие выраженных симптомов и клинической картины у наших пациентов. Тем не менее, риск оперативного вмешательства, рассчитанный по EuroSCORE, был выше у пациентов I группы (4,63 против 3,83%), а разница по этому показателю была статистически близка к достоверности ($p = 0,06$).

В наших группах отмечена некоторая разница в коронарном бассейне, с которого начиналась реваскуляризация миокарда. Так, в 69,4% случаях в I группе и 82,7% во II группе реваскуляризация начиналась с ПМЖВ. Данный показатель у больных I группы оказался ниже в силу того, что у этих больных было больше окклюзионных поражений ПКА, в результате чего нам приходилось начинать реваскуляризовывать этот окклюзированный бассейн-реципиент вначале.

Один из критериев эффективности выполнения операций АКШ на работающем сердце – доля таких операций в общей доле изолированных операций АКШ. Так, данный показатель варьирует от 49 до 99% по данным различных авторов [3–7, 10, 11]. Лидирующие группы в этой сфере, такие как группы J. Puskas, выполняют изолированные операции АКШ на работающем сердце более чем в 99% случаев. В нашей серии из 516 операций изолированного АКШ – 500 (96,9%) мы выполнили на работающем сердце. У остальных пациентов (3,1%), в силу различных причин, была выполнена конверсия на ИК. Так, по данным литературы, этот показатель варьирует от 1 до 15% [3,9–12]. В нашей серии операций он составил 2,7 и 3,6%, соответственно в I и II группах. Наши результаты также находятся в пределах значений, достигаемых другими группами, рутинно выполняющими операции АКШ в условиях работающего сердца без ИК.

Главным аргументом против выполнения операций АКШ на работающем сердце оппоненты этого метода приводят фактор неполной реваскуляризации миокарда после операций на работающем сердце. В некоторых исследованиях среднее число дистальных анастомозов на пациента было меньше, чем у аналогичных пациентов, подвергнутых АКШ в условиях ИК. Такие данные могут свидетельствовать о высокой селекции больных или же действительно о неполной реваскуляризации миокарда. Так, в сообщениях, опубликованных W. Turner с соавторами [3], в серии из 100 операций среднее число дистальных анастомозов на пациента составило 1,9, у E. Buffalo [4] в серии из 3866 операций этот показатель также составил 1,9. M.Y. Emmert с соавт. [11] сообщают о 3,62 дистальных анастомозах на пациента в их серии операций АКШ на работающем сердце. Среднее количество шунтов в нашей серии составило 3,2 и 3,1 в обеих группах соответственно, что может свидетель-



ствовать об отсутствии селекции и достаточно высокой доле полноты реваскуляризации (учитывая количество пациентов с двух- и трехсосудистым поражением коронарного русла).

Как видно из данных табл. 3, по основным параметрам послеоперационного периода результаты операций в обеих группах практически не различаются. По частоте необходимости в инотропной поддержке, времени искусственной вентиляции легких, частоте и объему плазмо-гемотрансфузии показатели в группах не отличались. Частота нарушений ритма, в частности, фибрилляции предсердий, в группах составила 5,8 и 6,1% соответственно и не различались достоверно. Как известно, после операций АКШ в условиях ИК частота ФП в послеоперационном периоде варьирует в пределах 30–45%. По данным различных авторов, после операций АКШ на работающем сердце, ФП встречается в 4–26% случаев. Наши результаты находятся на нижней границе приведенного спектра.

Так же в группах мы не зафиксировали достоверной разницы по частоте нефатальных ослож-

нений (периоперационные ИМ, неврологические нарушения, кровотечения и др.).

Госпитальная летальность составила 1,3 и 1,1% соответственно. При этом рассчитанный по риск-стратификатору EuroScore риск оперативного вмешательства составил 4,63% для пациентов I группы и 3,83% – для пациентов II группы. Такую же разницу по предсказанному по EuroScore риску оперативного вмешательства и фактической летальностью привели J.Puskas с соавт. [10], а также A. Parolari [17] и Yong-Nam Youn [18]. Наши результаты госпитальной летальности находятся в пределах данных, приведенных другими авторами [3–5, 7, 10].

Выводы. Таким образом, наличие опасных локализаций поражения коронарного русла не является дополнительным фактором риска, осложняющим выполнение у этой группы больных АКШ на работающем сердце. Операции АКШ на работающем сердце являются безопасным методом и могут выполняться без ущерба полноте реваскуляризации миокарда с такой же низкой летальностью, как и у обычных больных группы низкого риска.

Таблица 1

Предоперационные клиничко-демографические показатели

№	Параметр	I группа (n = 222)	II группа (n = 278)	p
1	Пол	М – 182 (82,0%) Ж – 40 (18,0%)	М – 232 (83,4%) Ж – 56 (16,6%)	0,722
2	Возраст	60,2 ± 9,3 лет (38–77)	59,3 ± 6,3 лет (44–74)	0,638
3	Ожирение	72 (32,4%)	112 (40,3%)	0,294
4	ХОБЛ	42 (18,9%)	102 (36,7%)	0,03
5	Сахарный диабет	68 (30,6%)	99 (35,6%)	0,418
6	Хроническая болезнь почек	13 (5,8%)	27 (9,7%)	0,304
7	ИМ в анамнезе	170 (76,6%)	203 (73,0%)	0,642
8	ОКС	55 (25,0%)	24 (8,6%)	0,016
9	Стентирование КА в анамнезе	15 (6,8%)	17 (6,1%)	0,793
	КДД ЛЖ (мм)	56,7 ± 7,7 (42–81)	57,3 ± 7,9 (43–83)	0,954
	КДО ЛЖ (мл)	165,4 ± 60,3 (62–360)	166,3 ± 58,3 (84–373)	0,934
10	ФВ ЛЖ	54,5 ± 10,1%	54,9 ± 10,1%	0,848
11	ФВ ЛЖ < 45%	42 (18,9%)	46 (16,5%)	0,642
14	III–IV функциональный класс по NYHA	212 (95,5%)	240 (86,3%)	0,122
15	Класс стенокардии (CCS) III	107 (48,2%)	170 (61,1%)	0,09
16	Класс стенокардии (CCS) IV	115 (51,8%)	108 (38,8%)	0,09
12	EuroScore add, баллы	4,32 ± 2,6 (0–11)	3,43 ± 2,7 (0–10)	0,06
13	EuroScore log, в процентах	4,63 ± 4,8% (0,88–28,24%)	3,83 ± 4,0% (0,88–21,25%)	0,06

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; КДД – конечно-диастолический диаметр; КДО – конечно-диастолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; EuroSCORE – риск-калькулятор для вычисления хирургического риска; CCS – Канадское кардиоваскулярное общество.

Интраоперационные показатели

№	Параметр	I группа (n = 222)	II группа (n = 278)	p
1	Продолжительность операции, мин	228,2 ± 55,6 (110–410)	231,9 ± 54,5 (110–460)	0,337
2	Использование ЛВГА (или ПВГА)	157 (100%)	193 (100%)	0,943
3	Среднее число дистальных шунтов на операцию	3,2 ± 0,8 (1–5)	3,1 ± 0,7 (1–5)	0,829
4	3 шунта	123 (55,4%)	154 (55,4%)	0,681
5	4 шунта	52 (23,4%)	50 (18,0%)	0,681
6	Секвенциальная техника	17 (7,6%)	42 (15,1%)	0,132
7	Композитные шунты	32 (14,4%)	17 (6,1%)	0,123
8	Техника «ПМЖВ сначала»	154 (69,4%)	230 (82,7%)	0,089
9	Техника «Не ПМЖВ сначала»	68 (30,6%)	48 (17,3%)	0,089
	Средняя кровопотеря, мл	596,4 ± 228,5 (300–1500)	554,6 ± 197,6 (300–1000)	0,285
	Интраоперационные осложнения:	20 (9,0%)	41 (14,7%)	0,668
	Частые экстрасистолы	0	4 (1,4%)	
	ФП, ЖТ, ФЖ	13 (5,8%)	24 (8,6%)	
	Необходимость в инотропной поддержке	7 (3,2%)	13 (4,7%)	
10	Конверсия на ИК	6 (2,7%)	10 (3,6%)	0,539

Примечание: ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ФП – фибрилляция предсердий; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ИК – искусственное кровообращение.

Таблица 3

Послеоперационные показатели

№	Параметр	I группа (n = 222)	II группа (n = 278)	p
1	Необходимость в инотропной поддержке	72 (32,4%)	85 (30,6%)	0,982
2	Продолжительность инотропной поддержки, часы	3,0 ± 6,57 (0–32)	2,6 ± 6,15 (0–28)	0,729
3	Продолжительность ИВЛ, часы	6,4 ± 4,1 (1,5–27)	5,6 ± 3,1 (2–22)	0,173
4	Пролонгированная ИВЛ (>24 часов)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0,289
5	Трансфузия ЭрМ, мл	347,1 ± 182,0 (0–835)	338,7 ± 162,5 (0–618)	0,566
6	Трансфузия СЗП, мл	432,21 ± 135,5 (0–570)	422,2 ± 132,7 (0–550)	0,752
7	Фибрилляция предсердий	13 (5,8%)	17 (6,1%)	0,584
8	Кровотечение, рестернотомия	3 (1,3%)	3 (1,1%)	0,584
9	Поверхностная раневая инфекция	3 (1,3%)	3 (1,1%)	0,584
10	Периоперационный ИМ	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0,584
11	Неврологические осложнения	0 (0%)	1 (0,4%)	0,584
12	Пребывание в ОРИТ, часы	47,97 ± 22,05 (12–138)	47,31 ± 19,17 (11–114)	0,665
13	Пребывание в стационаре после операции, дни	6,21 ± 1,43 (3–12)	6,93 ± 3,42 (4–27)	0,043
14	Госпитальная летальность	3 (1,3%)	3 (1,1%)	0,455

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЭрМ – эритроцитарная масса; СЗП – свежезамороженная плазма; ИМ – острый инфаркт миокарда; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Cartier R. Off-pump coronary artery bypass surgery // *Landes Bioscience, USA.* – 2005. – p.12.
2. Kumar S., Singh M.Ch., Ambrish Kumar, MCh at al. A novel cardiac positioning device for left main coronary stenosis // *Ann Thorac Surg* 2012; 93:682–683.
3. William F. Turner, Jr, MD. «Off-pump» coronary artery bypass grafting: the first one hundred cases of the rose city experience// *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1482–5.
4. Enio Buffolo, M.D., João Nelson R. Branco, M.D., Luis Roberto Gerola, M.D. et al. Off-pump myocardial revascularization: critical analysis of 23 years' experience in 3,866 patients// *Ann Thorac Surg* 2006; 81:85–89.
5. Frank W. Sellke, MD; Louis M. Chu, MD; William E. Cohn, MD. Current state of surgical myocardial revascularization // *Circ J* 2010; 74: 1031 – 1037.
6. Ki-Bong Kim, MD, PhD, Jun Sung Kim, MD, Hyun-Jae Kang, MD, PhD et al. Ten-year experience with off-pump coronary artery bypass grafting: lessons learned from early postoperative angiography // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 256–262.
7. Ana Sofia Godinho, Ana Sofia Alves et al. On-Pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery: a meta-analysis// *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1): 87–94.
8. Hitoshi Yaku, MD., Ph.D., Kiyoshi Doi MD., Ph.D. and Kazunari Okawa MD., Ph.D. Off-Pump coronary artery bypass grafting revisited: experience and evidence from Japan // *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; Vol. 19: 83–94.
9. Martin H. Chamberlain, FRCS, Raimondo Ascione, MD et al. Evaluation of the effectiveness of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients: an observational study // *Ann Thorac Surg* 2002; 73; 1866–73.
10. John Puskas, MD, Vinod Thourani, MD at al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients// *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1142–7.
11. Maximilian Y., Emmert M.D., Sacha P., Salzberg M.D. et al. Routine off-pump coronary artery bypass grafting is safe and feasible in high-risk patients with left main disease // *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1125–30.
12. Sotiris C., Stamou M.D., PhD, Paul J. Corso. Coronary revascularization without cardiopulmonary bypass in high-risk patients: a route to the future// *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1056–61.
13. Tomoaki Suzuki, MD, PhD, Tohru Asai, MD, PhD at al. Left main coronary artery disease does not affect the outcome of off-pump coronary artery bypass grafting // *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1501–6.
14. George Naveen Thomas, Theo Koffidis at al. Off-pump coronary bypass grafting is safe and efficient in patients with left main disease and higher euroscore // *Eur J Cardio-thorac Surg* 2009; 36:616–620.
15. Evgeniya Biryukova at al. Comparison of mid-term outcome in patients with three-vessel and/or left main disease undergoing percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery // *Eur J Cardio-thorac Surg* 2009; xx:xxx-xxx.
16. Archbold R.A., Curzen N.P. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation// *Heart* 2003; 89: 1134–1137.
17. Alessandro Parolari, Lorenzo L.Pesce et al. Performance of EuroSCORE in CABG and off-pump coronary artery bypass grafting: single institution experience and meta-analysis// *European Heart Journal* 2009; 30: 297–304.
18. Yong-Nam Youn, MD at al. Can the EuroSCORE predict the early and mid-term mortality after off-pump coronary artery bypass grafting// *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2111–17.



ОПЕРАЦИЯ МАММАРНО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА (MIDCAB) У ПАЦИЕНТОВ С ИБС В УЗБЕКИСТАНЕ

ЯРБЕКОВ Р.Р., МУРАДОВ М.М., БЕКМЕТОВА Ф.М., ЖАЛИЛОВ А.К., ОМОНОВ С.Х., ШАРИПОВ И.М., ИСМАТОВ А.А., ВАХИДОВ Т.З., АМИНОВ С.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЎЗБЕКИСТОНДА ИШЕМИК ЮРАК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА КИЧИК ТУЙНУК ОРҚАЛИ АМАЛИЁТ, ФОЙДАЛАНИШ (MIDCAB) ДАН ИШЛАДИГАН ЮРАҚДА МАММАРОКОРОНАР ОПЕРАЦИЯСИ

Ярбеков Р.Р., Мурадов М.М., Бекметова Ф.М., Жалилов А.К., Омонов С.Х., Шарипов И.М., Исмаатов А.А., Вахидов Т.З., Аминов С.А.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон
Беморни MIDCAB усулидаги жарроҳлик амалиётига тайёрлашда юракнинг юқори сифатли визуализацияси ва юрак гемодинамикасини юқори технологик баҳолаш асосий роль ўйнайди. Ўткир миокард инфарктида чап қоринчанинг эрта патологик қайта ремоделлашувининг предиктори бўлиб циркуляр деформация кўрсаткичлари бўлди. Юрак ишемик касллиги билан хасталанган беморларда артериал ревакуляризация жарроҳлик амалиётини кичик-туйнук орқали (MIDCAB) қўллаш стратегияси оқилона ҳисобланади. Бундай ёндашув жарроҳликнинг инвазивлигини камайтириш, операциядан кейинги эрта даврни яхшилаш, операциядан кейинги асоратларни камайтириш ва иқтисодий харажатларни камайтириш имконини беради.

Калит сўзлар: ишловчи юракда миокард ревакуляризацияси, кичик туйнук орқали амалиёт, MIDCAB, кичик инвазив кардиохирургия.

SUMMARY

OPERATION OF MAMMORA CORONAL SHUNTING ON A WORKING HEART FROM MINI ACCESS (MIDCAB) IN PATIENTS WITH IHD IN UZBEKISTAN

Yarbekov R.R., Muradov M.M., Bekmetova F.M., Jalilov A.K., Omonov S.Kh., Sharipov I.M., Ismatov A.A., Vakhidov T.Z., Aminov S.A.

Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan.

A big role in preparing the patient for cardiac surgery operation by MIDCAB method is taken high-quality visualization of the heart and hi-tech evaluation of the cardiac hemodynamics. The values of circular muscular deformity were predictors of early pathological left ventricle remodeling in acute myocardial infarction. The strategy of arterial revascularization by using mini-access surgery (MIDCAB) is rational in treating patients with coronary artery disease. This approach allows to reduce the invasiveness of surgery, improve the early postoperative period, reduce the number of postoperative complications and reduce economic costs.

Key words: myocardial revascularization on a working heart, mini-access, MIDCAB, minimally invasive heart surgery.

РЕЗЮМЕ

ОПЕРАЦИЯ МАММАРНО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА (MIDCAB) У ПАЦИЕНТОВ С ИБС В УЗБЕКИСТАНЕ

Ярбеков Р.Р., Мурадов М.М., Бекметова Ф.М., Жалилов А.К., Омонов С.Х., Шарипов И.М., Исмаатов А.А., Вахидов Т.З., Аминов С.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Ключевую роль в подготовке пациента к операции по методике «MIDCAB» занимает качественная визуализация сердца и высокотехнологическая оценка сердечной гемодинамики. Значения циркулярной деформации были предиктором раннего патологического ремоделирования ЛЖ при остром инфаркте миокарда. Стратегия артериальной ревакуляризации с применением операции из мини-доступа (MIDCAB) является рациональной в лечении пациентов с ИБС. Данный подход позволяет уменьшить травматичность оперативного вмешательства, улучшить ранний послеоперационный период, снизить количество послеоперационных осложнений и уменьшить экономические затраты.

Ключевые слова: ревакуляризация миокарда на работающем сердце, мини-доступ, (MIDCAB), малоинвазивная кардиохирургия.



Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин инвалидности и смертности взрослого населения в мире. В лечении пациентов с ИБС немаловажными являются хирургические методы, причем основным направлением развития коронарной хирургии сегодня стал переход к мини-доступам и к артериальной реваскуляризации [2, 3, 9, 23]. За более чем полувековое время существования коронарного шунтирования (КШ) накопилось достаточно опыта выполнения ее в условиях искусственного кровообращения (ИК), изменился возрастной профиль оперируемых больных [6, 8, 17]. Между тем изменился и контингент пациентов, в настоящее время обращающихся к кардиохирургу. Сегодня в современной кардиохирургической клинике редко встретишь пациента без каких-либо серьезных сопутствующих заболеваний. Для снижения травматичности и увеличения безопасности КШ развиваются различные технологии диагностики при лечении ИБС у данных пациентов [1, 4, 11, 30].

В свою очередь родоначальник маммарно-коронарного анастомоза профессор В. Колесов еще в XIX веке стремился выполнить операцию коронарного шунтирования без ИК, используя при этом левую внутреннюю грудную артерию (ЛВГА). По его утверждению, доступ к коронарным артериям может быть сделан через левую боковую торакотомию [3]. В конце 90-х годов ряд авторов предложили отказаться от ИК и полной стернотомии при КШ, объясняя это новой концепцией по пути к мини-инвазивной кардиохирургии. По их утверждению, это приведет к снижению системного воспалительного ответа (СВО), профилактике синдрома полиорганной недостаточности как осложнения ИК, так и

осложнений со стороны п/о раны – стерномедиастинит, остеомиелит, нестабильность грудины [7, 28, 30].

Многие годы срединная продольная стернотомия является основным видом доступа к сердцу. Ее привыкли рассматривать как универсальный доступ с минимальной травмой тканей и для подключения ИК и выполнения многих реконструктивных операций на коронарных артериях. Однако срединный доступ связан с возможным развитием осложнений (нестабильность грудины, гнойно-септические осложнения, значительные ограничения в реабилитации больных, технические трудности из-за спаечного процесса при повторной стернотомии).

Бурное развитие интереса хирургов к мини-доступам определяется следующим:

- высокий уровень инвалидизации и летальности у пациентов с ИБС;
- увеличивающееся количество пациентов с ИБС, нуждающихся в хирургической коррекции;
- увеличение когорты пациентов с высоким хирургическим риском вмешательства;

- возможность развития гнойно-воспалительных осложнений со стороны грудины и средостения при стернотомии;
- отрицательное воздействие ИК на организм;
- пролонгированный шов и неудовлетворительный косметический эффект классической стернотомии при реваскуляризации миокарда.

Вышеперечисленные обстоятельства привели к развитию других, менее травматичных доступов к сердцу при выполнении КШ: различные модификации торакотомии, варианты частичной стернотомии. F.J. Benetti предложил левостороннюю мини-торакотомию для шунтирования передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) с использованием ЛВГА, эта техника получила название MIDCAB (мини-инвазивная прямая реваскуляризация коронарных артерий). В дальнейшем эту технику применяли А.М. Calafiore и соавт., назвав ее техникой на «работающем сердце». Таким образом, на сегодняшний день КШ по методике «MIDCAB» подразумевает выполнение ее из мини-доступа, на работающем сердце, без подключения ИК, доступ к сердцу при этом осуществляется через левостороннюю торакотомию в 5-ом межреберье.

Ключевую роль в подготовке пациента к операции по методике «MIDCAB» занимает качественная визуализация сердца и высокотехнологическая оценка сердечной гемодинамики. В последнее десятилетие получила быстрое развитие методика оценки деформации и скручивания миокарда по двумерному отслеживанию пятен серой шкалы ультразвукового изображения [34]. Значения циркулярной деформации – более 11,0% с чувствительностью 78,3% и специфичностью 73,1% были предиктором раннего патологического ремоделирования ЛЖ при остром инфаркте миокарда, а значения продольной деформации ЛЖ позволяют прогнозировать развитие острой сердечной недостаточности в госпитальный период заболевания [35].

В нашем центре в сентябре 2017 г. впервые в республике выполнена операция по методике «MIDCAB». На сегодняшний день нами выполнено уже порядка 10 операций.

Представляем пациента М., 1965 г.р., поступившего в отделение недостаточности кровообращения и некоронарогенной патологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии для операции MIDCAB в виде клинического случая.

Пациент поступил с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. ПИКС, 2015 г. Гипертоническая болезнь III стадии, степень АГ- 1, риск 4 очень высокий. МКБ. Конкремент в правой почке. ХСН IIA стадия. ФК III ПО НУНА.

Жалобы: Одышка, боли за грудиной давящего, сжимающего характера, усиливающиеся при физической нагрузке, купирующиеся нитроглицерином в течение 3–5 мин.

Анамнез: Длительное время страдает ИБС и ГБ. В 2015 г. перенес ОИМ. В 2017 г. выполнена коронароангиография, на которой обнаружена окклюзия ПМЖА в проксимальной трети, с ретроградным контрастированием через систему ПКА. Пациенту рекомендовано АКШ из мини-доступа (MIDCAB).

Объективно: Рост – 176 см, вес – 78 кг, температура – 36,5°C. Состояние средней тяжести. Положение активное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, теплые на ощупь. Костно-мышечная система без видимой деформации. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание смешанное, ЧД – 16 в минуту, перкуторно – легочный звук. Аускультативно ослабленное везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны приглушены. АД – 110/70 мм рт.ст. ЧСС – 66 уд/мин., ритмичный. SO₂ – 96%. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не увеличена. Селезенка

не пальпируется. Симптом поколачивания отрицателен с двух сторон. Периферическая пульсация: сохранена. Вены ног: варикозно не расширены. Мочеиспускание: свободное, безболезненное. Диурез: не снижен. Стул: регулярен, обычной окраски. Отеки: не определяются. ТШХ – 100 м. ШОКС – 4 балла.

ЭКГ: ЧСС – 66 уд/мин. Синусовый ритм. ЭОС отклонена влево. PQ – 12 мс; QRS – 10 мс; QT – 0,38 мс. Признаки ГЛЖ. НККО по передней стенке ЛЖ.

ЭхоКГ: Ao – 35 мм, ЛП – 60×60 мм, тМЖп – 9,5 мм, тЗСЛЖ – 11 мм, ПЖ – 32 мм, ИММ – 144 г/м², КДО – 133 мл, КСО – 70 мл, ФВ – 50%. Дилатация полости ЛП. Глобальная сократительная способность миокарда снижена. Снижение локальной сократимости миокарда – гипокинез в переднеперегородочном сегменте ЛЖ. Клапанный аппарат без особенностей. Легочной ствол не расширен – 20 мм.

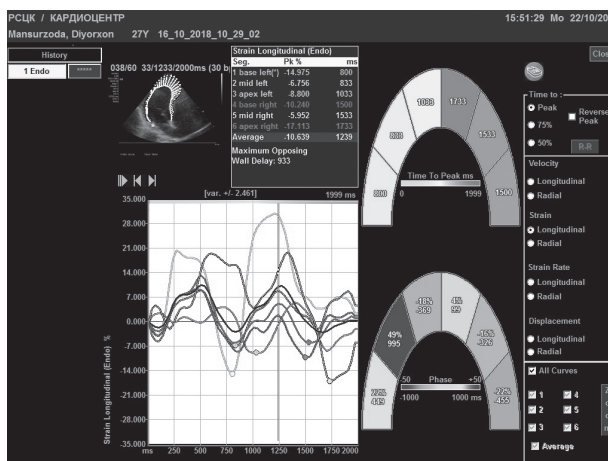
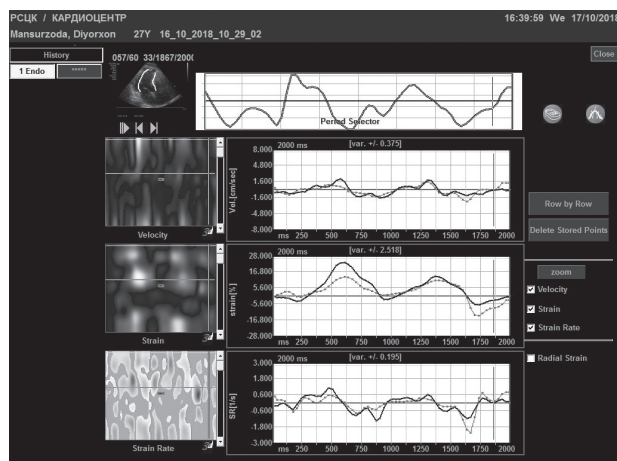


Рис. 1.

С помощью спекл-трекинг ЭхоКГ проведен анализ оценки деформации миокарда.

На снимке показаны результаты методики Velocity Vector Imaging (VVI), с помощью которой изучены показатели систолической функции всех сегментов ЛЖ. Продольный глобальный стрейн был равен GLS – 10,6% (рис. 1).

УЗИ сонных артерий: брахиоцефальные артерии экстракраниального уровня типичной геометрии. Внутренние яремные вены не расширены. Структура комплекса интима-медиа однородная. Стеноз дистального сегмента ОСА справа с переходом в устье ВСА 20–25% гомогенной АСБ. Стеноз дистального сегмента ОСА слева с переходом в устье ВСА 25–30% гомогенной АСБ. Допплерография: ускорения потоков – не выявлено.

ХМ ЭКГ: Базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС – 68 уд/мин. Макс ЧСС – 118 уд/мин. Мин ЧСС – 50 уд/мин. Диагностически значимого смещения сегмента ST, альтернация зубца «Т», нарушения ритма и проводимости не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: Хронический холецистит. МКБ. Камень правой почки.

УЗИ щитовидной железы: Гиперплазия щитовидной железы.

Лабораторные данные:

ОАК: Гемоглобин – 137 г/л; Эрит. – 4,67; Лейк. – 7,2, Тромбоциты – 191, п/я – 2; с/я 56%; Эоз. – 2%, Лимф. – 11%, Мон. – 7%; СОЭ – 5 мм/час.

ОАМ: Цвет – прозрачный, уд. вес – 1015; Белок – 0,165; Глюкоза – пол.; кетон – пол., уробилиноиды – +, Лейк – 1–2, цилиндры – 0–0, Эритроц. – abs, бактерии – авс, мочевиная кислота.

БХАК: АлАТ – 18; АсАТ – 19; Креатинин – 96; Мочевина – 7,3 Билирубин общ. – 23, прямой – 11,6; не прямой – 7; глюкоза – 5,3.

Коагулограмма: ПТВ – 15,4; ПТИ – 89%; МНО – 1,13, АЧТВ – 36,4, фибриноген – 360 мг%.

Электролиты: К – 5,4, Na – 147, Cl – 110,6, Ca – 1,38, Ca total – 2,69.

Маркеры инфекционных агентов: HBSAg – отриц; antiHCV – отриц; ВИЧ – отриц; RW – отриц.

Группа крови: АВ (IV), RH + положительная.

Коронароангиография 28.06.17: Ствол левой коронарной артерии – неровность контуров в ср/3. Передняя нисходящая артерия – окклюзия в пр/3, далее дистальные отделы артерии ретро-

градно контрастируются по межсистемным кровотокам. Огибающая артерия – без гемодинамически значимых стенозов. Правая коронарная артерия – без гемодинамически значимых стенозов (рис. 2, 3).

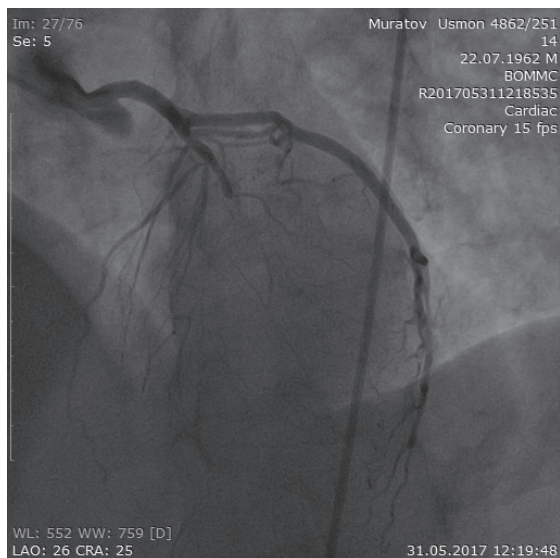


Рис. 2. Коронароангиография. Окклюзия в проксимальной трети ПМЖА.

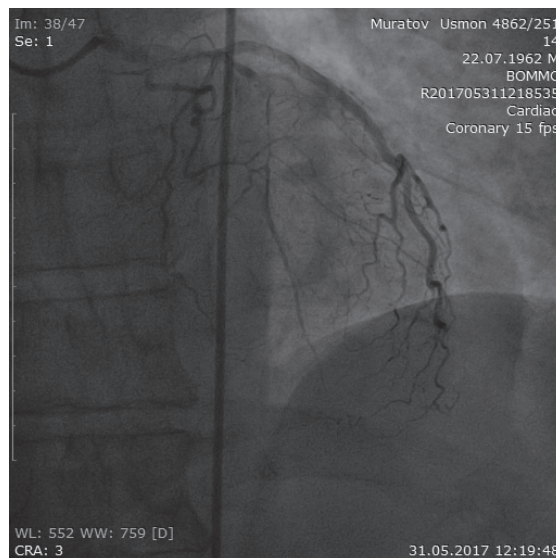


Рис. 3. Коронароангиография. Заполнение дистальной трети ПМЖА через коллатерали.

Указанному пациенту 30 августа 2017 года была выполнена операция: Маммарно-коронарное шунтирование (ЛВГА-ПМЖВ) на работающем сердце по методике MIDCAB без ИК (off-pump). До настоящего времени по этой же методике были прооперированы еще 9 пациентов.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Оперативное вмешательство выполняли в условиях сочетанной анестезии (высокая грудная эпидуральная анестезия в сочетании с эндотрахеальным наркозом). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась через обычную интубационную трубку в двулегочном режиме вентиля-

ции. Пациента укладывали на спину с элевацией тела 15–30° (под левую лопатку подкладывали валик) с приведенными руками. В виду возможной конверсии на периферическое ИК, для установки, при необходимости внутриаортальной баллонной контрпульсации обрабатывали паховые области с обеих сторон. Доступ к сердцу был произведен через левостороннюю переднебоковую торакотомию в пятом межреберье. Протяженность кожного разреза составила 12 см. Следует сказать, что в настоящее время длина кожного разреза около 7–10 см (в среднем 8,3 см) и зависит от выраженности подкожно-жировой клетчатки, а также на первых операциях, в силу малого опыта, разрез производился достаточно длинным (рис. 4).



Рис. 4. Доступ в пятом межреберье.

Далее выделяли ЛВГА. После производили перикардиотомию. При формировании анастомоза ЛВГА-ПМЖА устанавливали интракоронарный шунт, а также для улучшения видимости использовали сдувалку-увлажнитель. Формировали анастомоз нитью Пролен 8–0. После формирования анастомоз тщательно проверяли на герметичность, проходимость и исключали возможные перегибы. Нейтрализация гепарина протамином сульфатом. Дренирование полости перикарда и левой плевральной полости осуществляли через отдельный прокол в 6–7 межреберьях слева. Продолжительность операции составила 3 часа 20 мин. (200 мин.). В этом показателе, так же по мере накопления опыта, отмечается уменьшение времени оперативного вмешательства. Сейчас выполнение КШ из мини-доступа занимает в среднем от 1 час 50 мин. (110 мин.) до 2 часа 40 мин. (160 мин.). В среднем 2 часа 15 мин (135 мин.).

При использовании раздельной интубации при проведении КШ из мини-доступа авторы McGinn, J.T. Зеньков А.А. сообщают о 5–8% случаев различных легочных осложнений после оперативного вмешательства [1, 24, 25]. В своей практике мы сознательно отказались от раздельной интубации легких и используем обычную двулегочную ИВЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В раннем послеоперационном периоде нами не было отмечено случаев послеоперационной пневмонии или тяжелой дыхательной недостаточности.

Послеоперационное течение гладкое, в отделении ОРИТ пациент находился в течение одного дня, затем был переведен в профильное отделение, где находился еще 5 дней. При выписке состояние пациента на фоне проведенного оперативного вмешательства улучшилось, что соответствует функциональным и лабораторным данным. Предъявляемые ранее жалобы на боли в области



Рис. 5. Вид послеоперационного шва на 7-ые сутки п/о.

сердца, одышку, чувство нехватки воздуха, слабость уменьшились, увеличилась ТФН в виде легкопроходимой дистанции до 300 м в сутки.

Швы сняты на 7 день (рис.5). В позднем послеоперационном периоде пациенту рекомендовано соблюдение диеты (с ограничением соленого, жирного, острого, прием жидкостей до 1000 мл в сутки) и стандартная терапия, включающая в себя ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, дезагреганты, статины, гастропротекторы по плану, с динамическим амбулаторным наблюдением в РСНПМЦК через 14 дней, 1,3,6, 12 месяцев и далее по усмотрению врача.

Обсуждение. Постепенное осознание преимуществ операции MIDCAB большинством кардиохирургов во всем мире привело к тому, что она стала более привлекательна как альтернатива реваскуляризации через стернотомию, при изолированном поражении ПМЖВ, не подходящей для коррекции посредством чрескоронарного вмешательства (ЧКВ). Тем не менее, многие хирурги относятся к этой операции скептически из-за опасений по поводу ранних и отдаленных послеоперационных результатов.

Операция из мини-доступа (MIDCAB) имеет ряд преимуществ, которые актуальны у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями:

- Новая технология и экономичность вмешательства, что позволит ее выполнять у большого количества больных.
- Отсутствует риск инфицирования грудины, постстернотомной раны и развитие медиастинита.
- Укорочение нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и длительности госпитализации.
- Более ранняя активизация пациентов и возврат к повседневной деятельности.
- Косметический результат операции намного лучше в сравнении со стернотомией [5, 19, 22].

Для выполнения КШ из мини-доступа были изобретены и внедрены в практику специальный NS-модификации (от англ. «non-sternotomy» – «без стернотомии») стабилизаторы миокарда «Starfish» и «Octopus» («Medtronic»), которые могут проводиться вне раны, внедрены ретракторы-подъемники грудной клетки («Thoratrak», «Medtronic», «MIRACIS», «Maquet», «MIDCAB / IMAretractor» и др.

Сторонники методики утверждают, что на сегодняшний день ареал применения методики увеличился в связи с повышением количества пациентов, относящихся к категории высокого хирургического риска, с множественными тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые зачастую могут быть противопоказанием для использования ИК и срединной стернотомии. Этим пациентам методика из мини-доступа вполне при-



менима для снижения пери- и послеоперационных осложнений [13, 19, 27].

Pectus excavatum (PE) или килевидная грудь – наиболее распространенная врожденная деформация грудной клетки. При комбинации PE и заболевания сердца доступ может быть крайне затруднен в виду особенности анатомии. PE может ограничить доступность всех структур сердца в операционном поле, адекватный забор ЛВГА, а также сопровождаться непреднамеренным повреждением передней стенки сердца при стернотомии. Кроме того, эти пациенты зачастую перенесли в анамнезе одно или несколько косметических оперативных вмешательств на грудной клетке с целью коррекции груди. Это, в свою очередь, может создать определенные трудности при доступе к сердцу через стернотомию, поэтому операция из мини-доступа порой может быть единственно возможным методом лечения ИБС [23].

У пациентов пожилого и старческого возраста в виду множества сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск операции на сердце, врачи вынуждены прибегнуть к ЧКВ коронарного русла для уменьшения количества инвазии. Это, в свою очередь, чревато неоптимальными результатами реваскуляризации вследствие (поражения ПМЖА в дистальном сегменте или в области бифуркации) сложной анатомии и неспецифичной морфологии атеросклеротической бляшки, в случае рестеноза в ранее установленном стенте в ПМЖА. Методика MIDCAB помогает устранить эти ограничения и дает возможность выполнить пациенту артериальную реваскуляризацию, уменьшить хирургическую травму и исключить СВО. Кроме того, при MIDCAB оптимально проходима зона анастомоза в долгосрочной перспективе, что снижает потребность повторной реваскуляризации при изолированном поражении ПМЖА. Таким образом, снижение длительности госпитализации, уменьшение количества гемотрансфузии и времени нахождения в ОРИТ являются основным преимуществом методики MIDCAB против КШ через стернотомию у пациентов пожилого и старческого возраста [8, 16, 20].

Еще одним перспективным направлением применения методики MIDCAB являются пациенты молодого возраста с однососудистым поражением, в связи с косметическим аспектом и высоким шансом повторной операции, в более позднем возрасте, связанной с атеросклеротическим поражением других коронарных артерий [29, 31].

Rogers С.А и соавт. заявляют, что методика MIDCAB позволяет снизить отрицательные воздействия ИК. В этой методике отсутствуют манипуляции на восходящей аорте, анастомоз ЛВГА-ПМЖА проходим и обеспечивает превосходный результат в отдаленном периоде. Тем самым методика уменьшает сроки послеоперационного

восстановления, экономична и более выгодна по сравнению с ЧКВ и операции посредством стернотомии [30].

Одним из необходимых условий КШ из мини-доступа является адекватная экспозиция ПМЖА, а также определение целевых мест ПМЖА, пригодных для формирования анастомоза, что не всегда достигается из-за ограниченного оперативного доступа.

По мнению N. Travine, операция КШ из мини-доступа через правостороннюю переднебоковую торакотомию выполнима для узкого контингента пациентов. Она может быть использована при поражении 2-го сегмента ПКА, однако для реваскуляризации бассейна ЛКА в виду ограниченного доступа и не удовлетворительного обзора не пригодна [19].

По мнению сторонников ЧКВ, у пациентов пожилого и старческого возраста с множественным поражением коронарного русла MIDCAB может быть расширен на гибридную процедуру, сопровождая ЧКВ для выполнения полной реваскуляризации.

Под гибридной технологией восстановления кровотока при множественном поражении коронарных артерий понимается плановое шунтирование бассейна ПМЖА из мини-доступа с использованием ЛВГА и сочетанное ЧКВ на остальных бассейнах в сроки до 3 суток [14, 17, 19].

Сторонники гибридной методики в своих сообщениях отмечают снижение интраоперационной травматизации пациента, снижение риска развития интра-, пери- и послеоперационных осложнений, летальных случаев. Однако, результаты многих исследований, сравнивающих эффективность, безопасность КШ и стентирования с установкой стентов с лекарственным покрытием (drug-eluting stents (DES)), при многососудистом поражении у пациентов старшей возрастной группы разнятся, а порой противоречивы. Результаты у многих исследований были получены в периоде (1–3 года), и это не дает полной картины о возможных осложнениях в отдаленном послеоперационном периоде [16, 21, 22, 27].

По данным 7-летнего исследования Asan-Multivesselco, показатели послеоперационной летальности за период наблюдения в группах сравнения были одинаковы, однако в группе DES достоверно часто требовалась повторная реваскуляризация бассейна ПМЖА. Стентирование ПМЖА оказалось менее травматичным методом реваскуляризации для пациента, с другой стороны, после DES высок риск повторных вмешательств. Альтернативным методом реваскуляризации бассейна ПМЖА авторы отмечают операцию MIDCAB, выполняющуюся из мини-доступа, которая имеет значительное преимущество по количеству случаев повторной реваскуляризации по частоте осложнений. В настоящее время авторы

предлагают для еще большего снижения травматичности, сокращения длительности послеоперационного периода, быстрого улучшения качества жизни после операции выполнять ее эндоскопически с использованием робототехники.

Эндоскопическая хирургия при однососудистом поражении имеет отличные результаты, тем не менее считается, что этот вид минимально инвазивной хирургии достаточно сложен, трудоемок и длителен по времени. Важным аспектом при сравнении различных методов хирургического вмешательства является быстрота выздоровления, а также возвращение к привычной физической активности и/или выходу на работу.

Z.N. Kop и соавт. достоверно показали при анализе, что гибридная хирургия является независимым предиктором более быстрого выздоровления и возвращения к привычному образу жизни. Тем не менее, в гибридной хирургии остается нерешенной проблема тромбозов стентов и кровотечений, связанных с антиагрегантным и антикоагулянтным сопровождением вмешательств.

Также не стоит забывать о том, что гибридная технология требует увеличения расходов лечения, для выполнения полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении в связи с необходимостью нескольких стентов, немаловажен и тот факт, что архитектура и анатомия коронарных артерий должны быть пригодны для установки в них стентов [30].

Сторонниками ЧКВ утверждается, что в настоящее время основными преимуществами ЧКВ перед КШ остаются более низкий уровень инвазивности, быстрое восстановление и меньшая частота периоперационных осложнений (госпитальная летальность – в 1,27%, ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда (ИМ) – в 15%, ЧКВ-ассоциированные инсульты – в 0,22%, осложнения места доступа – 2–6%) [17, 22, 28].

С другой стороны безопасность методики MIDCAB показана в ряде исследований. Так, J.T. Mc Ginn и соавт. опубликовали свой опыт выполнения MIDCAB 450 пациентам. Летальность составила 1,3%, конверсия в стернотомию отмечалась в 3,8% случаев. В другом наблюдении при анализе осложнений MIDCAB и КШ по количеству MACCE (смерть, ИМ, инсульт, повторная реваскуляризация) значимых отличий не получено, однако общее количество осложнений было достоверно больше в группе КШ (37 и 12% соответственно). При сравнении количества инсультов в зависимости от вида оперативного вмешательства отмечено преимущество у методики MIDCAB перед КШ (1,6 и 3,8% соответственно) [24, 25].

Интересное наблюдение приведено в статье H. Lapiere и соавт. [21], где сравниваются две методики кардиохирургической техники: MIDCAB (n=150) и OPCAB (n=150), выполненные одним кардиохирургом. В обеих группах количество ре-

операций по поводу кровотечения отмечалось в 4(2,7%) случаях и по одному разу (0,7%) выполнялась ревизия анастомоза. В группе MIDCAB конверсия на стернотомию произведена у 10(6,7%) пациентов. В обеих группах не зафиксировано смертей и периоперационных ИМ. Присоединение раневой инфекции отсутствовало в группе MIDCAB и развилось у 6(4,0%) больных в группе OPCAB (p=0,002). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 5,4 дня в группе MIDCAB и 7,2 сут в группе OPCAB (p=0,02). Среднее время для возвращения к полной физической активности (способность идти 30 мин. или более в день и отсутствие ограничений при использовании верхней части тела для повседневной деятельности) равнялось 12 дням в группе MIDCAB и составило более 5 недель в группе OPCAB больных.

В последних рекомендациях EACTS приводится, что основным преимуществом операции MIDCAB является формирование анастомоза ЛВГА-ПМЖА. Маммарно-коронарный анастомоз является независимым предиктором выживаемости и отсутствия необходимости в повторной реваскуляризации в отдаленном периоде, так как ЛВГА проходима в 96% случаев в течение 5 лет и 93% – к 15 годам после операции.

По сообщению Lapiere H. и соавт. основными недостатками операции КШ по стандартной методике являются возможные периоперационные осложнения (инфаркт миокарда – в 10%, инсульт – в 1,4–3,8%, легких и почек – в 11,6–17,3%, инфекционные осложнения – 2–6%, медиастинит – 0,45–5%) и факторы риска, которые повышают риск операции: пожилой возраст, низкая ФВ ЛЖ, наличие инсульта в анамнезе, диффузный атеросклероз и кальциноз аорты, сопутствующая легочная патология и почечная дисфункция.

Также при использовании мини-доступа уменьшаются осложнения со стороны реологии крови и свертывающей системы в связи с отсутствием ИБС низкой гепаринизации и травм форменных элементов, что отражается в снижении кровопотери как в интра-, так и в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, стратегия артериальной реваскуляризации с применением операции из мини-доступа (MIDCAB) является рациональной в лечении пациентов с ИБС. Данный подход позволяет уменьшить травматичность оперативного вмешательства, улучшить ранний послеоперационный период, снизить количество послеоперационных осложнений и уменьшить экономические затраты.

Заключение. Учитывая высокую актуальность и потребность в хирургическом лечении ИБС, а также высокую эффективность и безопасность операции из мини-доступа (MIDCAB) для пациентов с высокой степенью риска, следует более активно развивать данную методику в республике Узбекистан. Еще одним перспективным направ-



лением дальнейшего исследования данного вида вмешательств является анализ отдаленных результатов, который позволит сделать выводы о

возможности широкого использования предложенной методики в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеньков А.А., Островский Ю.П. / Непосредственные результаты полной мини-инвазивной реваскуляризации миокарда. // Журн. Новости хирургии. 2012; Vol 20 (5): 11–17.
2. Подкаменный В.А., Медведев А.В., Ерошевич А.В., Лиханди Д.И., Гордеенок С.Ф., Чепурных Е.Е., Бородашкина С.Ю. / Непосредственные результаты применения «гибридной методики» для полной реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий у больных ИБС. // Сибирский медицинский журнал, 2011, №3.
3. Сигаев И.Ю., Казарян А.В., Старостин М.В., Пилипенко И.В. / Первичная операция MIDCAB при однососудистом поражении задней межжелудочковой артерии минимизирует риск хирургического доступа при повторных операциях на сердце. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. №5. 2015.
4. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Михайлов С.С., Шишкевич А.Н., Олексюк И.Б., Седова Е.В. / Гибридная реваскуляризация как метод выбора при многососудистом поражении коронарного русла с вовлечением передней межжелудочковой артерии у пациентов пожилого и старческого возраста. // КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ, 5–6, 2013.
5. Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И. / Гибридная реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарного русла. Современное состояние вопроса. // Интервенционная кардиология, №41. 2015 г.
6. Юрченко Д.Л., Пайвин А.А., Денисюк Д.О., Кабанов В.О., Снегирев М.А., Хван Н.Е., Сичинава Л.Б. / Многососудистое минимально инвазивное шунтирование коронарных артерий. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, №6, 2015 г.
7. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization./The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). //Eur. Heart J. 2014, 35, 2541–2619.
8. Antje-Christin Deppe, Oliver J. Liakopoulos, Elmar W. Kuhn, Ingo Slottosch, Maximilian Schemer, Yeong-Hoon Choi, Parwis B. Rahmanian and Thorsten W. et al // Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients/European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2014.
9. Atluri P., Kozin E., Hiesinger W. / Off-pump minimally invasive and robotic coronary revascularization yield improved outcomes over traditional on-pump CABG // Int. J. Med. Robot. 2009. Vol. 5. P. 1–12.
10. Benedetto U., Raja S.G., Soliman R.F. et al. / Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Minimally invasive direct coronary artery bypass improves late survival compared with drug-eluting stents in isolated proximal left anterior descending artery disease: a 10-year follow-up, single center, propensity score analysis. // J Thorac Cardiovasc Surg. 2014.
11. Ben-Gal Y., Mohr R., Braunstein R. et al. Revascularization of left anterior descending artery with drug-eluting stents: comparison with minimally invasive direct coronary artery bypass surgery // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 82. P. 2067–2071.
12. Birla R., Patel P., Aresu G., Asimakopoulos G. / Minimally invasive direct coronary artery bypass versus off-pump coronary surgery through sternotomy. // Ann R Coll Surg Engl 2013; 95 (7):481–485.
13. Birla R., Patel P., Aresu G. et al. / Minimally invasive direct coronary artery bypass versus off-pump coronary surgery through sternotomy. // Ann R Coll Surg Engl. 2013; 95:481–485.
14. Blazek S., Holzhey D., Jungert C., Borger M.A., Fuernau G. Desch S et al. / Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. JACC Cardiovasc Interv 2013; 6: 20–6.
15. Cohn W.E. /Advances in surgical treatment of acute and chronic coronary artery disease // Tex. Heart. Inst. J. 2010. Vol. 37. P. 328–330.
16. Cremer J., Schoettler J., Thiem A., Grothusen C., Hoffmann G. The MIDCAB approach in its various dimensions. // HSR ProIntensive Care Cardiovasc Anesth 2011 1: 3:249–53.
17. Etienne P.Y., D’Hoore W., Papadatos S., Mairy Y., El Khoury G., Noirhomme P. et al. / Five-year follow-up of drug-eluting stents implantation vs minimally invasive direct coronary artery bypass for left anterior descending artery disease: a propensity score analysis. Eur J Cardiothorac Surg 2013; 44: 884–90.
18. Grischa Hoffmann. Christine Friedrich, Moritz Barrabas, Rainer Petzina, Assad Haneya, Bernd Panholzer, Rouven Berndt and Jochen



- Cremer / Short- and long-term follow- up after minimally invasive direct coronary artery bypass in octogenarians // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 23 (2016) 377–382.
19. Gunn J., Kuttilla K., Vasques F., Virtanen R., Lahti A., Airaksinen J. et al. / Comparison of results of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in octogenarians. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1125–9.
 20. Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. /2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). // *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46:517–92.
 21. Lapierre H., Chan V., Sohmer B. et al. / Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011, 40, 804–810.
 22. Lufeng Zhang, Zhongqi Cui, Zhiming Song, Hang Yang, Yuanhao Fu, Yichen Gong, Yunpeng Ling /Minimally invasive direct coronary artery bypass for left anterior descending artery revascularization – analysis of 300 cases // *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques* 4, December 2015.
 23. Massi Francesco, Mario Manca, Mirko Muretti and Michele Portoghese / Off-pump minimally invasive direct coronary artery bypass in patients with cosmetic prosthesis for pectusexcavatum // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 23 (2016) 332–334.
 24. McGinn J.T. Jr, Shariff M.A., Nabagiez J.P., Carluchi R., Sadel S., Sharma R. et al. Minimally invasive CABG is safe and reproducible: report on the first thousand cases. // *Innovations (Phila)*. 2014; 9 (3): 158.
 25. McGinn J.T. Jr, Usman S., Lapierre H., Pothula V.R., Mesana T.G., Ruel M. / Minimally invasive coronary arterybypass grafting: dual-center experience in 450 consecutivepatients. // *Circulation*. 2009; 120 (11): 78 84.
 26. Nakagawa H., Nabuchi A., Terada H. et al: Minimally invasive direct coronary artery bypass surgery with right gastroepiploic artery for redo patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2015; 21: 378–81
 27. Raffa G.M., Malvindi P.G., Ornaghi D. et al / Minimally invasive direct coronary artery bypass in the era of percutaneous coronary intervention. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013.
 28. Raja S.G., Benedetto U., Alkizwini E. et al., Harefield Cardiac Outcomes Research Group: Propensity Score Adjusted Comparison of MIDCAB versus Full Sternotomy Left Anterior Descending Artery Revascularization. *Innovations (Phila)*, 2015; 10: 174–78.
 29. Reser Diana, Mathias van Hemelrijck, Pavicevic Jovana, Herman Tolboom, Tomas Holubec Volkmar Falk, Stephan Jacobs / Mid-Term Outcomes of Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass Grafting // *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* Vol. 63 №. 4/2015.
 30. Rogers C.A., Pike K., Angelini G.D., et al. / An open randomized controlled trial of median sternotomy versus antero-lateral left thoracotomy on morbidity and health care resource use in patients having off-pump coronary artery bypass surgery: the Sternotomy Versus Thoracotomy (STET) trial. // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(2):306–316, e1-e9.
 31. Sa M.P., Ferraz P.E., Escobar R.R., Martins W.N., Lustosa P.C., Nunes Ede Í et al./Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 13,524 patients from randomized trials. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013; 27:631–41.
 32. Soylu E., Harling L., Ashrafian H. et al: A systematic review of the safety and efficacy of distal coronary artery anastomotic devices in MIDCAB and OPCAB surgery. *Perfusion*, 2015; 31:537–43.
 33. Umberto B., Shahzad G.R., Rafik F.S., et al. / Minimally invasive direct coronary artery bypass improves late survival compared with drug-eluting stents in isolated proximal left anterior descending artery disease: a 10-year follow-up, single-center, propensity score analysis. *Hi Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148:1316–1322.
 34. Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S. et al. Two-dimensional strain – a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // *J. Am. Soc.Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17. – P. 1021–1029.
 35. Пархоменко О.М., Долженко М.М., Іркін О.І. та ін. Виявлення життєздатного міокарда у хворих з гострим інфарктом міокарда за даними стрес-ехокардіографії з добутамінном // *Укр. кардіол. журн.* – 1999. – №2. – С. 6–8.

**АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (собственный опыт)****Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Атамуратов Б.Р., Юлдашев Б.А., Мадрахимов Н.К.***Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан***ХУЛОСА****ЧАП ТОЖ АРТЕРИЯСИ ЎЗАГИ ШИКАСТЛАНИШИНИ АНГИОГРАФИК ХУСУСИЯТЛАРИ (Шахсий тажриба)****Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Атамуратов Б.Р., Юлдашев Б.А., Мадрахимов Н.К.***Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Соғлиқни сақлаш вазирлиги, Тошкент. Ўзбекистон***Мақсад:** чап тож артерия ўзаги (ствол) шикастланишини ангиографик хусусиятларини баҳолаш.

Материал ва методлар: ЎзР СВ РИКИАТМ шароитида 1 йил давомида 01.01.2018 йилдан 31.12.2018 йиллар оралигида чап тож артерия ўзаги шикастланиши билан касалланган 66та бемор даволанди. Текширувдаги беморлар ўртача ёши $62,8 \pm 9,3$ (42 дан 77 гача). Шулардан 45 таси (68,2%) эркаклар ва 21таси (31,8%) аёлларни ташкил этади.

Натижалар: шулардан 1 (1,5%) беморда чап тож артерия ўзаги локол (изолирланган) шикастланиши; 5 (7,6%) холатда 2-томирли шикастланиши; 18 (27,3%) холатда 3-томирли шикастланиши кузатилган. Колган 42 (63,6%) беморда кўп томирли шикастланиш руйхатга олинган. Чап тож артерия зарарланишлари учун «А,В,С» таснифига кўра, «А» ва «С» тоифалари энг типик (29 ва 25 бемор), кўп томирли шикастлашлар холати бўйича эса «С» (40,5% vs 33,3%) беморларда кузатилган. Бошқа қон томирларни жараёнга қушилишдан катий назар, зарарланиш ўзакнинг дистал қисмида купрок руйхатга олинган (75,0% и 80,9%). Чап тож артерия ўзаги (ствол) шикастланиши МЕДИНА таснифи бўйича 1,1,1 и 1,1,0, категориясига купрок характерли, бу гуруҳдаги беморларда ёшга боглик эмас. Бирок, чап тож артерия ўзаги зарарланиши асосан 1,1,1 категорияси бошқа кўп томирли зарарланишлар билан бирга кузатилди ва торайиш фоизи купрок учрайди (иккаласи ҳам $p < 0,05$).

Хулоса: Чап коронар артерия ўзаги шикастланиши купрок кўп томирли узгаришларда учрайди, асосан дистал қисмида жойлашади ва мураккаб зарарланишли категорияга киради.

Қисқартма сўзлар:

АКШ – аорто-коронар шунтлаш
Д/З – дистал қисми
КАГ – коронароангиография
АЎА – айланиб ўтувчи артерия
П/З – проксимал қисми
ОПТА – олд пастга тушувчи артерия
РИКИАТМ – Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази
С/З – Ўрта қисми
ЧКАЎ – Чап коронар артерия ўзани
d – артерия диаметри

SUMMARY**ANGIOGRAPHIC FEATURES OF DAMAGES LEFT MAIN CORONARY ARTERY (Own experience)****Yuldashev N.P., Nagaeva G.A., Atamuratov B.R., Yuldashov B.A., Madrahimov N.K.***Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology of the ministry of health of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan***Objective:** to evaluate the angiographic features of the lesion of the left main coronary artery (LMCA).

Material and methods: in the conditions of the clinic of the RSSPMCC for 1 calendar year in the period from 01/01/2018 to 31/12/2018, 66 patients with LMCA were treated. The mean age of the subjects was $62,8 \pm 9,3$ (from 42 to 77) years. The number of men was 45 (68,2%) and women – 21 (31,8%).

Results: isolated lesion of LMCA occurred only in 1 (1,5%) patient; 2-vascular lesions were observed in 5 (7,6%) cases; 3-vascular – in 18 (27,3%) cases. In the remaining 42 (63,6%) patients, multivascular lesions were reported. According to the classification «A, B, C» for the lesions of LMCA, the types A and C were the most typical (29 and 25 patients, respectively), while in the case of multivascular lesions prevailed type C (40,5% vs 33,3%). Localization of the lesions of LMCA was more often recorded in the distal segment, regardless of the number of involved vascular basins (75,0% and 80,9%). The most typical categories of lesions of LMCA according to the classification of MEDINA were categories 1,1,1 and 1,1,0, while no significant age-gender differences were found in the categories under consideration. However, the LMCA lesions of the



category 1,1,1 were characterized by the involvement of a greater number of vascular basins and a greater percentage of stenoses (both $p < 0,05$).

Conclusion: In most cases, the lesions of LMCA are multi-vascular, localized most often in the distal segment and belong to the category of complex vascular lesions.

List of abbreviations:

CABG	– coronary artery bypass grafting	Practical Medical Center for Cardiology
D/S	– distal segment	M/S – middle segment
DA	– deviation angle of bifurcation lesions	LMCA – the left main coronary artery
CAG	– coronary angiography	d – artery diameter
ECA	– envelope coronary artery	
P/S	– proximal segment	
ADCA	– anterior descending coronary artery	
RSSPMCC	– Republican Specialized Scientific and	

РЕЗЮМЕ

АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (Собственный опыт)

Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Атамуратов Б.Р., Юлдашев Б.А., Мадрахимов Н.К.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан

Цель. Оценка ангиографических особенностей поражения ствола левой коронарной артерии (СЛКА).

Материал и методы. В условиях клиники РСНПМЦК МЗ РУз за один календарный год – в период с 01.01.2018 г. по 31.12.2018 г. было пролечено 66 больных с поражением СЛКА. Средний возраст обследуемых составил $62,8 \pm 9,3$ (от 42 до 77) лет. Количество мужчин было 45 (68,2%) и женщин – 21 (31,8%).

Результаты. Изолированное поражение СЛКА имело место лишь у 1 (1,5%) больного; 2-сосудистые поражения отмечались в 5 (7,6%) случаях; 3-сосудистые – в 18 (27,3%) случаях. У остальных 42 (63,6%) пациентов были зарегистрированы многососудистые поражения. По классификации «А,В,С» для поражений СЛКА наиболее свойственными оказались типы «А» и «С» (29 и 25 больных соответственно), при этом в случае многососудистого повреждения преобладал тип «С» (40,5 и 33,3%). Локализация поражений СЛКА чаще регистрировалась в дистальном сегменте, независимо от количества вовлеченных сосудистых бассейнов (75,0 и 80,9%). Наиболее характерными категориями поражений СЛКА по классификации МЕДИНА оказались категории 1,1,1 и 1,1,0, при этом существенных возрастно-гендерных различий в рассматриваемых категориях выявлено не было. Однако, стволковые поражения категории 1,1,1 характеризовались вовлечением большего количества сосудистых бассейнов и большим процентом стенозов (оба $p < 0,05$).

Заключение. Поражения СЛКА в большинстве случаев носят многососудистый характер, локализуются чаще всего в дистальном сегменте и относятся к категории сложных сосудистых поражений.

Список сокращений:

АКШ	– аортокоронарное шунтирование
Д/З	– дистальная треть
КАГ	– коронароангиография
ОКА	– огибающая коронарная артерия
П/З	– проксимальная треть
ПНКА	– передняя нисходящая коронарная артерия
РСНПМЦК	– Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии
С/З	– средняя треть
СЛКА	– ствол левой коронарной артерии
УО	– угол отклонения бифуркационных поражений
d	– диаметр артерии

Актуальность. Поражение основного ствола левой коронарной артерии (СЛКА) впервые было описано в 1912 г. J. Herrig у мужчины в возрасте 55 лет, умершего через двое сут. после инфаркта миокарда, осложнившегося развитием кардиогенного шока [1].

Диагностическим методом выявления поражения СЛКА является коронароангиография (КАГ) – инвазивное диагностическое исследование, которое проводится путем инфузии рентген-контрастного препарата в устье коронарных артерий через катетер, установленный предварительно в



периферическую артерию (бедренную, лучевую) и регистрации его прохождения с помощью рентгеновской аппаратуры [2].

За последние 20 лет увеличилось число исследований по чрескожному вмешательству по поводу поражения СЛКА, что можно объяснить совершенствованием технологий, а также навыков владения хирургическими методами в данной области. Последние исследования по сравнительной оценке эффективности и безопасности использования стентов с лекарственным покрытием при чрескожном вмешательстве и проведения АКШ показали сопоставимые результаты по безопасности и меньшую необходимость проведения АКШ в случае повторной реваскуляризации [3]. Однако, в анализируемой нами литературе встречалось очень мало информации по поводу оценки пациентов с поражениями СЛКА именно с позиции ангиографических данных, в связи с чем в приведенной статье мы попытались представить ангиографическую картину поражений СЛКА и выделить их особенности.

Полученные результаты исследования. В условиях клиники РСНПМЦК МЗ РУз за один календарный год – в период с 01.01.2018 г. по 31.12.2018 г. было пролечено 66 (в дальнейшем 100%) больных с поражением СЛКА. При этом изолированное поражение СЛКА имело место лишь у 1 (1,5%) больного; 2-сосудистые поражения отмечались в 5 (7,6%) случаях; 3-сосудистые – в 18 (27,3%) слу-

чаях. У остальных 42 (63,6%) пациентов были зарегистрированы многососудистые поражения. Средний возраст обследуемых составил $62,8 \pm 9,3$ (от 42 до 77) лет. Количество мужчин преобладало над количеством женщин: 45 (68,2%) – мужчины и 21 (31,8%) – женщины.

В зависимости от числа сосудистых поражений были выделены две группы: 1 гр. (с числом сосудистых поражений от 1 до 3) составили 24 (36,4%) и 2 гр. (с числом сосудистых поражений >3) составили 42 (63,6%) больных (табл. 1). В 1 гр. среднее количество сосудистых поражений составило 2,7 на 1 больного, а во 2 гр. – 4,4 на 1 больного ($p < 0,0001$). Процент стеноза в СЛКА в 1 гр. оказался на 5,85% меньше, чем во 2 гр. ($p > 0,05$).

Тип поражения «А» (см. табл. 1), в общей сложности, регистрировался у 29 (43,9%) больных, из которых 13 человек были из 1 гр. и 16 – из 2 гр. Тип поражения «В» из 66 респондентов был выявлен у 11 (16,7%) больных, из которых 3 человека были из 1 гр. и 9 – из 2 гр. Тип поражения «С» отмечался у 24 (36,4%) из 66 больных, при этом 8 респондентов были из 1 гр. и 17 – из 2 гр. (все $p > 0,05$).

Поражения П/3 СЛКА были выявлены у 10 (1,5%) больных (см. табл. 1), при этом 4 – были из 1 гр. и 6 – из 2 гр. С/3 поражаюсь в 4 (6,1%) случаях: из 1 гр. – 1 и из 2 гр. – 3 больных. Поражение Д/3 было выявлено у 52 (78,8%) респондентов: из 1 гр. – 18 и из 2 гр. – 34 человека (все $p > 0,05$).

Таблица 1

Общая характеристика сравниваемых групп пациентов

Признак	1 гр. (n = 24)	2 гр. (n = 42)	p
Мужчины	17 (70,8%)	28 (66,7%)	н/д
Женщины	7 (29,2%)	14 (33,3%)	
Ср.возраст, лет	$59,13 \pm 8,92$	$64,98 \pm 8,86$	0,012
Ср.к-во сос.поражений	$2,71 \pm 0,55$	$4,45 \pm 0,74$	0,000
Ср. % стеноза СЛКА	$59,91 \pm 22,05$	$68,41 \pm 19,54$	0,110
Тип А	13 (54,2%)	16 (38,1%)	н/д
Тип В	3 (12,5%)	9 (21,4%)	н/д
Тип С	8 (33,3%)	17 (40,5%)	н/д
П/3	4 (16,7%)	6 (14,3%)	н/д
С/3	1 (4,2%)	3 (7,1%)	н/д
Д/3	18 (75,0%)	34 (80,9%)	н/д
d артерии, мм	$3,78 \pm 0,25$	$3,64 \pm 0,53$	н/д

Примечание: n – количество больных; p – достоверность различий; СЛКА – ствол левой коронарной артерии; П/3, С/3 и Д/3 – проксимальная, средняя и дистальная треть поражения; d – диаметр.

Таким образом, данный фрагмент исследования установил, что поражения СЛКА чаще носят многососудистый характер (42 и 24 больных). По классификации «А,В,С» для стволых повреждений свойственны типы «А» и «С» (29 и 25 больных соответственно), при этом в случае многососуди-

стого повреждения преобладает тип «С» (40,5 и 33,3%). По локализации повреждений при поражении СЛКА чаще фиксируется повреждение Д/3, независимо от количества вовлеченных сосудистых бассейнов (75,0 и 80,9%).

Анализ ангиографических данных в зависимости от бифуркационных поражений проводился по классификации МЕДИНА. С этих позиций было установлено, что в наибольшем количестве регистрировались поражения категории 1,1,0 и 1,1,1 (в общей сложности 31 (46,9%) и 20 (30,3%) случаев соответственно, $p > 0,05$). Категории поражений 0,1,1 и 1,0,0 в анализируемой нами выборке не встречались.

Характеристика поражений по классификации МЕДИНА в сравниваемых группах пациентов представлена на рис. 1, из которого видно, что при многососудистых поражениях превалировала категория 1,1,0 (58,3 и 40,5%) и 0,0,1 (4,2 и 2,4%). Напротив, при малососудистых поражениях превалирующими категориями оказались 1,1,1 (38,1 и 16,7%); 0,1,0 (2,4 и 0%) и 1,0,1 (4,8 и 4,2%). Однако выявленные различия не достигали уровня достоверности (все $p > 0,05$).

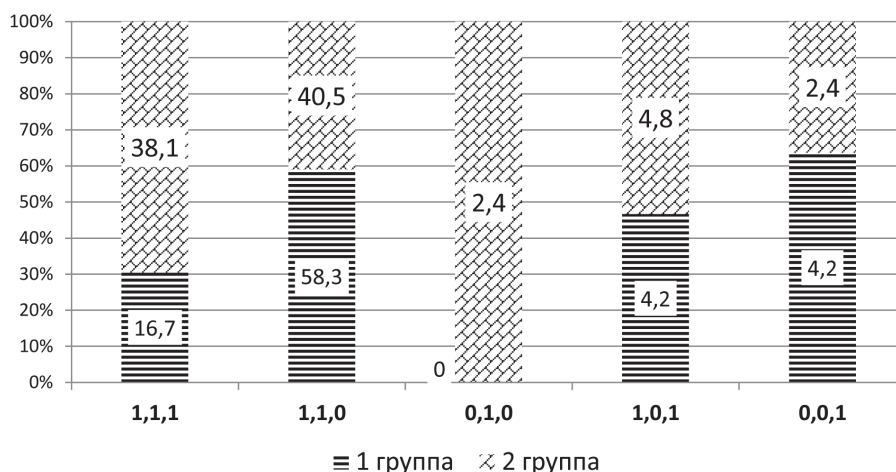


Рис. 1. Сравнительная характеристика пациентов по классификации МЕДИНА.
Примечание: все $p > 0,05$. Данные представлены в процентном соотношении.

Для более детального анализа ангиографических поражений СЛКА по классификации МЕДИНА были сформированы 2 группы (табл. 2) наиболее

часто встречающихся категорий: А-группа – 20 больных категории 1,1,1 и Б-группа – 31 человек категории 1,1,0.

Таблица 2

Признак	А-группа (n = 20)	Б-группа (n = 31)	p
Мужчины	14 (70,0%)	22 (70,9%)	н/д
Женщины	6 (30,0%)	9 (29,1%)	
Ср.возраст, лет	63,9 ± 9,4	61,8 ± 9,9	н/д
Ср.к-во сос.поражений	4,3 ± 1,1	3,6 ± 1,0	0,023
Ср.% стеноза СЛКА	70,45 ± 21,69	58,19 ± 19,23	0,040
Тип А	8 (40,0%)	11 (35,5%)	н/д
Тип В	2 (10,0%)	8 (25,8%)	н/д
Тип С	10 (50,0%)	12 (38,7%)	н/д
П/З	0	0	н/д
С/З	1 (5,0%)	3 (9,7%)	н/д
Д/З	20 (100,0%)	29 (93,6%)	н/д
d артерии, мм	3,65 ± 0,37	3,65 ± 0,57	н/д

Примечание: n – количество больных; p – достоверность различий; СЛКА – ствол левой коронарной артерии; П/З, С/З и Д/З – проксимальная, средняя и дистальная треть поражения; d – диаметр.

С этих позиций было установлено, что категории 1,1,1 и 1,1,0 встречаются с одинаковой частотой как у мужчин (70,0 и 70,9%), так и у женщин (30,0 и 29,1%), $p > 0,05$. По возрастному аспекту анализируемые категории также существенно не различались. Тем не

менее, среднее количество сосудистых поражений на одного больного в А-группе оказалось в 1,2 раза больше, чем в Б-группе (см. табл. 2); средний процент стеноза СЛКА в А-группе также в 1,2 раза оказался больше, чем в Б-группе (оба $p < 0,05$).

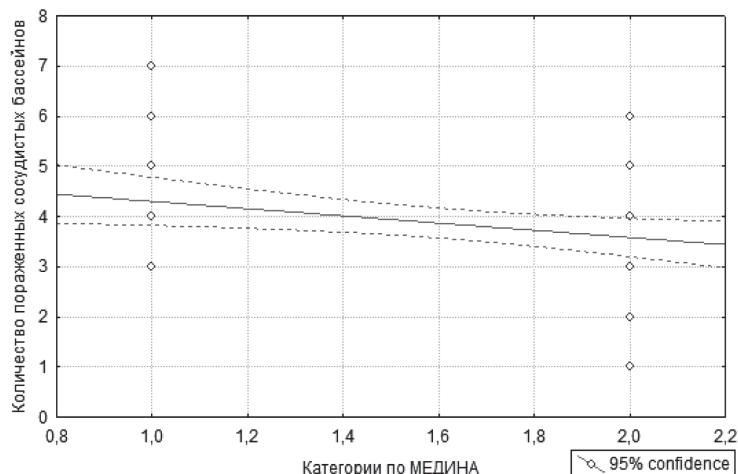


Рис. 2. График корреляционной зависимости между категориями МЕДИНА и числом пораженных венечных бассейнов.

$$r = 0,022; r = -0,318; t = -2,351$$

Примечание: по оси X – под цифрой «1» – пациенты категории 1,1,1 и под цифрой «2» – пациенты категории 1,1,0; по оси Y – число венечных артерий, вовлеченных в патологический процесс.

Это имело подтверждение и при проведении корреляционного анализа. А именно, респонденты категории 1,1,1 характеризовались вовлечением большего ($p < 0,05$) количества сосудистых бассейнов, чем лица категории 1,1,0 (рис. 2).

При рассмотрении сравниваемых групп пациентов по «А, В, С»-классификации было выявлено, что тип «А» и «С» чаще наблюдались у лиц А-группы (40,0 и 35,5% и 50,0 и 38,7% соответственно), т.е. категории 1,1,1. Напротив, тип «В» оказался прерогативой больных группы Б (25,8 и 10,0%), т.е. категории 1,1,0 (все $p > 0,05$).

По локализации поражений практически у всех обследуемых отмечалось поражение Д/З, независимо от категории (100,0% – для А-группы и 93,6% – для Б-группы; $p > 0,05$). Поражения С/З наблюдались у небольшого количества респондентов, а поражения П/З – вообще ни у кого не были выявлены.

Таким образом, из вышеизложенного вытекает, что наиболее характерными категориями стволых поражений по классификации МЕДИНА являются категории 1,1,1 и 1,1,0, при этом существенных возрастно-гендерных различий в рассматриваемых категориях не имеется. Однако, стволые поражения категории 1,1,1 характеризуются вовлечением большего количества сосудистых бассейнов и большим процентом стенозов (оба $p < 0,05$). Кроме того, стволые поражения категории 1,1,1 чаще имеют поражения типа «А» и «С». Локализация стволых поражений в большинстве случаев отмечается в Д/З.

Вычисление угла отклонения (УО) бифуркационных поражений выявило следующее: средние значения УО в целом по группе составили $73,2 \pm 9,1^\circ$, при этом случаев с величиной $УО \geq 90^\circ$ или $УО \leq 50^\circ$ не наблюдалось. Количество больных

с $УО = 90-70^\circ$ оказалось 48 (72,7%) человек (ср. $УО = 78,1 \pm 4,0^\circ$), а с $УО = 70-50^\circ$ – 18 (27,3%) человек (ср. $УО = 60,2 \pm 4,9^\circ$; $p < 0,0001$), т.е. свыше 70% пациентов со стволыми поражениями характеризовались наличием УО в пределах $90-70^\circ$.

При проведении корреляционного анализа между УО и процентом стеноза была выявлена прямая зависимость, не достигавшая однако уровня достоверности ($p = 0,314$; $r = 0,127$ и $t = 1,013$), т.е. чем острее УО, тем меньше процент стеноза.

Непосредственный хороший ангиографический успех был отмечен в 100% случаев у всех пациентов (табл. 3). Во всех случаях нам удалось реканализировать окклюзированные сегменты. Каких-либо осложнений в виде диссекции, феномена «no reflow», острого тромбоза в самом стенте, перфорации коронарной артерии и др. не наблюдалось. Успех процедуры составил 100%.

Таблица 3

Непосредственные клиничко-ангиографические результаты исследования в зависимости от типа установленных имплантов

Показатели	n=66	%
Смерть	0	0
Кардиальная смерть	0	0
Инфаркт миокарда в зоне целевого сосуда	0	0
Перипроцедуральный ОИМ	0	0
Перипроцедуральное ОНМК	0	0
Выявление ST-элевации	0	0
Реваскуляризация целевого поражения	0	0
Реваскуляризация целевого сосуда	0	0
Успех процедуры ЧКВ	66	100%
Клинический успех	66	100%

Примечание: n – количество больных.

Кроме того, у всех обследуемых отмечался хороший клинический успех, который также составил 100%. Летальных исходов непосредственно в ходе малоинвазивного вмешательства не было, так же, как и в первые часы после ЧКВ и в последующее время до момента выписки из стационара. В целом, в нашем исследовании непосредственные клинические и ангиографические результаты ЧКВ при стволовых поражениях характеризовались положительной картиной.

Обсуждение. Что делает поражение СЛКА столь особенным? СЛКА является проксимальным сегментом ЛКА, начинается от левого синуса Вальсальвы и продолжается до разветвления на переднюю (ПНКА) и огибающую (ОКА) коронарные артерии [3]. Такой вид бифуркации выявляется в 2/3 случаев. У 1/3 пациентов ствол заканчивается trifurkatsiyей, третья ветвь называется промежуточной. Крайне редко имеют место более трех ветвей [4]. Описаны случаи и полного отсутствия самого СЛКА, при этом ПНКА и ОКА начинаются от общего или отдельных устьев [5]. Такой вариант выявляется менее чем у 1% пациентов [4]. Результаты нашего исследования при анализе фрагмента по классификации МЕДИНА выявили почти аналогичные тенденции. А именно, категория 1,1,0 у обследованных нами респондентов составила порядка 70% случаев, а категория 1,1,1 – около 30%.

Анатомически СЛКА делится на устье, средний отдел и дистальный. Средний диаметр здоровой ЛКА по данным ангиографии составляет для мужчин $4,5 \pm 0,5$ мм, для женщин – $3,9 \pm 0,4$ мм [6]. В нашем исследовании средний диаметр СЛКА составил $3,78 \pm 0,25$ мм – при малососудистых и $3,64 \pm 0,53$ мм – при многососудистых поражениях.

Изолированное поражение СЛКА является скорее исключением, чем правилом. Для большинства СЛКА характерно многососудистое поражение. По данным различных регистров исследований случаи изолированного поражения ствола составляют 1,5–13% [7–9]. Результаты регистра CASS показывают, что изолированное поражение СЛКА выявляется у 7% больных, сочетание с поражением еще одной артерии – у 13%, двух – у 27%, трех – у 52% пациентов [10]. Близкие результаты представлены и в российских регистрах: изолированное поражение ствола выявляется у 2,4%, сочетание с поражением еще одного сосуда – у 20%, с двумя – у 19,5%, с тремя – у 44,8% пациентов [11]. Результаты нашего исследования установили, что изолированное поражение СЛКА имело место в 1,5% случаев, сочетание с поражением

еще одной артерии, т.е. 2-сосудистые – у 7,6%, с поражением еще двух артерий, т.е. 3-сосудистые – у 27,3%, многососудистые – у 63,6% пациентов.

Хорошо известно, что атеросклеротические бляшки формируются в специфических участках коронарной сети, характеризующихся низким уровнем напряжения сосудистой стенки. В большинстве случаев в стволе бляшка располагается в дистальном отделе с дальнейшим вовлечением среднего отдела и устья. В области бифуркации атеросклеротическое поражение начинается с боковых стенок, где напряжение сосудистой стенки ниже, чем в месте разделения потока крови в ПНКА и ОКА. Артериальная стенка в области разделения потока крови чаще всего не поражена. Такой тип поражения свойственен 80% пациентов со стенозом ствола [12]. Полученные в ходе нашего исследования результаты созвучны с вышеизложенным. А именно поражения Д/3 у обследованных нами респондентов наблюдались в наибольшем количестве случаев (свыше 75,0%).

ВЫВОДЫ

1. Поражения СЛКА чаще носят многососудистый характер (42 больных и 24 больных). По классификации «А,В,С» для стволовых повреждений свойственны типы «А» и «С», при этом в случае многососудистого повреждения преобладает тип «С». По локализации повреждений при поражении СЛКА чаще регистрируется повреждение Д/3, независимо от количества вовлеченных сосудистых бассейнов (75,0 и 80,9%).

2. Наиболее характерными категориями стволовых поражений по классификации МЕДИНА являются категории 1,1,1 и 1,1,0, при этом существенных возрастно-гендерных различий в рассматриваемых категориях не имеется. Однако, стволовые поражения категории 1,1,1 характеризуются вовлечением большего количества сосудистых бассейнов и большим процентом стенозов (оба $p < 0,05$). Кроме того, стволовые поражения категории 1,1,1 чаще имеют поражения типа «А» и «С».

3. Свыше 70% пациентов со стволовыми поражениями характеризовались наличием УО в пределах 90–70°. Между УО и процентом стеноза была выявлена прямая зависимость, не достигавшая, однако, уровня достоверности.

4. В нашем исследовании непосредственные клинические и ангиографические результаты ЧКВ при стволовых поражениях характеризовались 100%-й положительной картиной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hands M., Rutherford J., Muller J. et al. The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS Study Group // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 14 (1). – P. 40–46.
2. Dzhordzhikiya R.K., Khaziakhmetov D.F. Ischemic heart disease. Contemporary approach to



- diagnosis and surgical treatment. Kazan, Kazan State Medical University. 2010: 102.
- Fajadet J., Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease // Oxford Journals Medicine European Heart Journal. – 2011. – Vol. 33. – P. 36–50.
 - Baroldi G., Mantero O., Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. Circ. Res. 1956; 4: 223–9.
 - Chikwe J., Kim M., Goldstone A.B., Fallahi A., Athanasiou T. Current diagnosis and management of left main coronary disease. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2010; 38: 420–30.
 - Dodge Jr. J.T., Brown B.G., Bolson E.L., Dodge H.T. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. Circulation. 1992; 86: 232–46.
 - Oviedo C., Maehara F., Mintz G.S., Araki H., Choi S.Y., Tsujita K. et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? Circulation: Cardiovasc. Interv. 2010; 3 (2): 105–12.
 - Fassa A.A., Wagatsuma K., Higano S.T., Mathew V., Barsness G.W. et al. Intravascular ultra-
 - sound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 45 (2): 204–11.
 - Andersen K., Vik-Mo H., Omvik P. Can left main or proximal left anterior descending coronary artery disease be assessed by non-invasive means? Acta Med. Scand. 1982; 212 (6): 361–5.
 - Caracciolo E.A., Davis K.B., Sopko G., Kaiser G.C., Corley S.D., Schaff H. et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease long-term CASS experience. Circulation. 1995; 91: 2335–44.
 - Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Зырянов И.П., Самойлова Е.П., Горбатенко Е.А., Игнатов Д.И. Клинико-функциональная характеристика и лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в реальной клинической практике. Кардиология. 2014; 1: 55–60.
 - Yamanaka O., Hobbs R.E. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 1990; 21 (1):28–40.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОКЛАПАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

АБДУМАДЖИДОВ Х.А., БУРАНОВ Х.Ж., ХУЖАКУЛОВ И.К., МИРХОДЖАЕВ И.И.

АО РСЦХ им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ИНФЕКЦИОН ЭНДОКАРДИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ЮРАК КЛАПАНЛАРИ ЖАРРОХЛИК УСУЛИДА ДАВОЛАШ

Абдумаджидов Х.А., Буранов Х.Ж., Хужакулов И.К., Мирходжаев И.И.

АО РСЦХ им. акад. В. Вахидова, г. Тошкент. Ўзбекистон

Инфекцион эндокардитда коп клананпли юрак нуксонларини жаррохлик даволаш натижаларининг диагностика хусусиятлари ўрганилди. Анализ малумотлар ва клиник тахлиллар 156 нафар инфекция эндокардит билан касалланган беморда ўрганилди, бундан 85 (54,5%) нафар эркак, аёллар 71 (45,5%). Беморларни ёши 12 дан 68 гача (ўртача 32,76±1,6) йил. Диагностика баҳолаш ва таснифлаш мезонлари Дюк университети бўйича олинган. (Durack D.T 2004). Беморлар 2 гуруҳга бўлинган: 1 гуруҳ – 89 (57,4%) нафар бемор муаллиф томонидан ишлаб чиқилган комплекс антибактериал даво ва даволаш профилактикаси билан даволанганлар. 2-гуруҳ 67 (42,6%) нафар беморга ананавий жаррохлик даволаш схемаси ўтказилган. Диагностика дастурида ишлатилган усуллар: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография ва скопия, трансторкал усулида ўтказилган эхокардиография (ТТЭхоКГ) – барча беморларда ўтказилган, кизил онгач оркали ўтказилган эхокардиография ЭхоКГ – (40,5%) беморларда, коронарентрикулография (КВГ) ва ангиокардиография (АКГ) 12,65% беморларда ўтказилган; гемокультура ни ўрганиш 38,6% касалларда, гистологик текширувда электрон микроскоп йордамида қурилган 47,5% беморга ўтказилган.

Операция давомиди профилактика – даволаш усуллари кейнгиларидан иборат: юракни инфекцияга чалинган механик ва химик санацияси; антибактериал хусусиятларга ега бўлган клапанни имплантацияси; гипертермик перфузия; микробларга қарши терапия, замбуруга қарши препаратларни ичиға олган. Асосий гурӯпада ўлим кўрсаткичларини камайтиришда юкорида кўрсатилган усуллар йордамида эришилган 5,1% гача, контрол гурӯҳда эса – 9,3% гача. Охириги йиллар мобойнида динамикада ўрганалаётган гурӯҳа ичида ўлим кўрсаткичларини 3,9% гача пасайди.

Калит сўзлар: ортирилган кўп клапанлик юрак нуксонлари, инфекцияли эндокардит билан асоратланган, профилактика – даволаш усулларини ишлаш, ўрганалаётган гуруҳ ичида ўлим кўрсаткичларини камайтириш.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT OF MULTI-VALVE HEART DISEASE IN INFECTIVE ENDOCARDITIS

Abdumadzhidov Kh.A., Buranov Kh.Zh., Khuzhakulov I.K., Mirkhodzhaev I.I.

JSC RSCH them. Acad. V. Vakhidova., Tashkent Uzbekistan.

Article Abdumadjidova Kh.A. et al «Surgical treatment of multi-valve heart disease in infective endocarditis»

Peculiarities of diagnosis and results of surgical treatment of multi-valve heart disease in infective endocarditis. Analyze data and results klinicheskogoobsledovaniya operated 156 patients with infective endocarditis, of which 85 were men (56,5%), and women –71 (45,5%). Age Our patients ranged from 12 to 68 (mean 32,76 ± 1,6) years. Diagnosis was based on the classification and criteria Durack D.T. (2004) Duke University. The patients were divided into 2 groups: group 1,89 (57,4%) patients who underwent a complex developed by the authors of antibiotic therapy, treatment and preventive measures. 2-group 67 (42,6%) patients who underwent the traditional surgical treatment scheme. The diagnosis used: electrocardiography (ECG), X-rays from Skopje, transthoracic echocardiography (ТТЕНОКГ) – all patients, transesophageal echocardiography (ТЕНОКГ) – at 40,5%; coronaroveniculography (CVG) and angiocardiology (ACG) – at 12,65%; blood culture study in 38,6% of patients, with light gistrology electron microscopy (LEM) – in 47,5% of patients.

Intraoperative treatment – preventive measures (TPM) were as follows; mechanical and chemical sanitation of the infected area of the heart; valve implantation antibakteriyalnymi properties; hyperthermic perfusion; anti microbial therapy, including anti-fungal agents. Application of the above measures could reduce mortality in the study group and 5,1% in the control group – 9,3%. In dynamics, declined to 3,9% in the last Godi mortality in the study group.

Keywords: multivalve acquired heart diseases, complications of infectious endocarditis. The development of therapeutic and preventive measures, reducing mortality study group of patients.

РЕЗЮМЕ

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОКЛАПАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

Абдумаджидов Х.А., Буранов Х.Ж., Хужакулов И.К., Мирходжаев И.И.

АО РСЦХ им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан

В статье изучены особенности диагностики и показаны результаты хирургического лечения многоклапанных пороков сердца при инфекционном эндокардите. Анализированы данные клинического обследования и результаты оперированных 156 пациентов с инфекционным эндокардитом, из которых мужчин было 85 (54,5%), а женщин – 71 (45,5%). Возраст наших пациентов колебался от 12 до 68 (в среднем – 32,76±1,6) лет. Диагностика основывалась на классификации и критериях Durack D.T. (2004) университета Дюка. Больные были разделены на две группы: 1 группа – 89 (57,4%), пациентов, которым выполнены разработанная авторами комплексная антибактериальная терапия и лечебно-профилактические мероприятия. 2 группа – 67 (42,6%) пациентов, которым проведена традиционная схема хирургического лечения. В диагностике применены: электрокардиография (ЭКГ), рентгенография со скопией, трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) – у всех больных, транспециеводная ЭхоКГ (ТПЭхоКГ) – у 40,5%; коронаровентрикулография (КВГ) и ангиокардиография (АКГ) – у 12,65%; исследование гемокультуры – у 38,6% больных, гистология со световой электронной микроскопией (СЭМ) – у 47,5% пациентов. **Интраоперационные лечебно-профилактические меры (ЛПМ) заключались в следующем:** механическая и химическая санация инфицированного участка сердца; имплантация клапана с антибактериальными свойствами; гипертермическая перфузия; противомикробная терапия, включающая антигрибковые препараты. Применением вышеуказанных мер удалось снизить летальность в основной группе до 5,1%, а в контрольной – 9,3%. В динамике, в последние годы летальность в исследуемой группе снизилась до 3,9%.

Ключевые слова: многоклапанные приобретенные пороки сердца, осложненные инфекционным эндокардитом. Разработка лечебно-профилактических мер, снижение летальности в исследуемой группе пациентов.

Инфекционный эндокардит, являясь достаточно частым этиологическим фактором развития многоклапанных пороков сердца, имеет ряд особенностей в диагностике, определении хирургической тактики и выполнении самой операции у данного контингента больных [1; 2; 4; 11].

Клапанный инфекционный эндокардит – септическое заболевание, вызванное патогенной или условно патогенной микрофлорой, морфологическим субстратом которого является полипозно-язвенный деструктивный эндокардит клапанов сердца, проявляющееся острой клапанной



недостаточностью и системными эмболическими осложнениями (авторы). В основе эмболических осложнений лежат возникшие вегетации на клапанах сердца. Вегетации состоят из фибриновых наложений, тромбов, форменных элементов крови, разрушенной ткани сердца и микроорганизмов. По статистическим данным встречаемость данного заболевания в пределах 2–6,5 случаев на 100000 населения, по данным Российской Федерации [1]. По данным различных авторов динамика заболевания колеблется от 2 – до 18% , а возраст пациентов – с 20 до 50 лет, т.е. наиболее работоспособная часть населения [3]. Существуют в практике кардиологии и попытки консервативного лечения инфекционного эндокардита. Так, по данным некоторых авторов, летальность при консервативной терапии достигает 50 – 90% [5]. При сравнении консервативного и хирургического лечения инфекционного эндокардита определяется явная эффективность последнего. Однако хорошие ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения многоклапанного инфекционного эндокардита во многом зависят от правильного определения хирургической тактики, и летальность снижается до 8,3–11,2% [4; 10]. Таким образом, очевидная актуальность выбранной тематики данного сообщения не вызывает сомнений.

Цель работы. Мы решили обсудить собственный опыт диагностики, выбора тактики и выполнения хирургической коррекции многоклапанных пороков сердца при инфекционном эндокардите.

Материал и методы исследования. Материалом клинического обследования и анализа результатов хирургической коррекции многоклапанных пороков сердца при инфекционном эндокардите послужили оперированные в нашей клинике 156 пациентов, из которых мужчин было 85 (54,5%), а женщин – 71 (45,5%). Возраст наших пациентов колебался от 12 до 68 (в среднем 32,76±1,6) лет. Диагностика основывалась на классификации и критериях Durack D.T. (2004) университета Дюка.

Больные были разделены на две группы: 1 группа состояла из 89 (57,4%) больных, которым выполнены разработанная нами комплексная антибактериальная терапия и лечебно-профилактические мероприятия. 2 группа состояла из 67 (42,6%) пациентов, которым проводилась традиционная схема профилактики и хирургического лечения. Нами применены высокоинформативные методы исследования: общеклинические анализы, электрокардиография (ЭКГ), рентгенография со скопией, трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) – у всех больных, транспищеводная ЭхоКГ (ТПЭхоКГ) – у 40,5%; коронаровентрикулография (КВГ) и ангиокардиография (АКГ) – у 12,65%; исследование гемокультуры – у 38,6% больных, гистология со световой электронной

микроскопией (СЭМ) – у 47,5% оперированных пациентов. Хирургическое лечение заключалось в «открытой» коррекции пораженных клапанов, с проведением комплексных мероприятий по ликвидации внутрисердечных очагов инфекции и профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений. Все пациенты оперированы в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегии (КП). Если выполнение коррекций многоклапанных пороков сердца соответствовало общепринятому протоколу, то особенности проведения основного этапа операции и применение разработанных лечебно-профилактических мероприятий отличались от таковых, применяемых в других клиниках. Характер выполненных операций у наших пациентов приводится в табл. 1. Наиболее часто выполнено митроаортальное протезирование с пластикой трикуспидального клапана (ПМАК с ПлтК). Остальные виды операций, указанные в табл. 1: ПлтК – пластика митрального клапана, АК – аортального клапана, ПАК – протезирование аортального клапана, ОТК – открытая трикуспидальная комиссуротомия, ПТК – протезирование трикуспидального клапана, ПМК – протезирование митрального клапана. Другие операции – сочетание какой-либо операции с тромбозом из левого предсердия.

Таблица 1

Характер выполненных операций у больных с многоклапанными пороками сердца с инфекционным эндокардитом

Название операции	количество	процент
ПМАК с ПлтК	78	50%
ПлтК с ПлтК и АК	26	16,7%
ПМК с ПлтК и АК	21	13,4%
ПАК с ПлтК и МК	7	4,5%
ПМК с ПлтК	6	3,8%
ПМАК с ОТК	4	2,5%
ПМК с ПАК и ПТК	2	1,3%
ПМК с ПТК	2	1,3%
Другие операции	10	6,4%
Всего операций	156	100%

Результаты и их обсуждение. В хирургическом лечении многоклапанной патологии сердца с инфекционным эндокардитом имеется множество проблем, решение которых может повлиять на результаты хирургического лечения. Так, не определены диагностические критерии признаков клапанного инфекционного эндокардита (ИЭ):

- высокая частота системных эмболий;
- высокая летальность при терапии инфекционного эндокардита (ИЭ);
- дилемма оптимального периода операции;
- несовершенная система мер профилактики;
- аспекты антимикробной терапии.

В нашем отделе разработаны комплексные меры по профилактике и лечению ИЭ у данной категории больных. Они преследуют следующие цели:

1. Ликвидация инфекционного очага.
2. Гемодинамическая коррекция порока.
3. Надежная фиксация протеза.
4. Предупреждение развития рецидива ИЭ.

Применение разработанных нами лечебно-профилактических мероприятий направлено на значительное улучшение ближайших и отдаленных результатов наших операций.

Интраоперационные лечебно-профилактические меры (ЛПМ) заключались в следующем:

1. Механическая и химическая санация инфицированного участка сердца.
2. Имплантация клапана с антибактериальными свойствами.
3. Гипертермическая перфузия.
4. Противомикробная терапия, включающая антигрибковые препараты.

Как известно из литературных источников, применение специально произведенных искусственных механических клапанов сердца может предупредить дальнейшее развитие или активацию инфекции. Импрегнированная антибиотиком манжета искусственного протеза сохраняет свою активность в течение 2 недель, что снижает рецидив ИЭ [8]. Кроме этого, как показывает наш опыт применения гипертермической перфузии, у этих больных воздействие на микро- и макроорганизм происходит следующим образом: после снятия зажима с аорты температуру пациента необходимо удерживать в пределах $t=38,5-39^{\circ}\text{C}$. в течение 15–20 мин. При этом происходит «воздействие на макроорганизм»: восстановление иммунологических свойств больного [7]. «Воздействие на микроорганизм»: интенсификация метаболизма возбудителя и усиление эффективности действия антибиотиков [6]. Из лабораторных исследований особое значение придавалось микробиологическим тестам, по результатам которых назначалась антибактериальная терапия. В табл. 2 представлены результаты микробиологических тестов, где в отличие от данных литературы, у 5% обследованных выявлены грибковые поражения клапанов

сердца – *Candida spp.* По остальным позициям этих исследований: в 38,6% случаев гемокультура имела положительный результат, из них в 8,8% случаев выявлена полирезистентная к антибактериальной терапии грамотрицательная флора, в 7% – *Staphylococcus aureus*, а в 6,3% случаев выявлена *Pseudomonas aeruginosa*. Учитывая эти данные в протокол ведения наших пациентов, кроме традиционной антибиотикотерапии, были включены противогрибковые препараты.

Таблица 2

Микробиологические исследования

Микроорганизмы	Частота выделения, %
Грамм (–) отрицательная палочка	8,8
Грамм (+) положительная палочка	2,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6,3
<i>St. epidermidis</i>	5
<i>Candida spp.</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
Итого	38,6

В ходе обследования наших пациентов для адекватного определения хирургической тактики, особое значение придавалось ЭхоКГ-данным. Показатели ТТЭхоКГ с доплерографией в сопоставлении с клиническими критериями явились основанием определения показаний к хирургической коррекции многоклапанного порока с инфекционным эндокардитом. При обследовании наших пациентов были получены следующие результаты ЭхоКГ-данных до операции (см. табл. 2). По особенностям анатомии порока, осложнений данной патологии, наличия сопутствующих заболеваний была определена хирургическая тактика выполнения операции. На этапе интраоперационной подготовки дополнительно проводилась ТПЭхоКГ, которая уточняла принятую тактику выполнения хирургической коррекции и оценки адекватности проведенной операции.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных по данным ТТ ЭхоКГ до операции

Параметры ЛЖ	I группа M±m	II группа M±m	Общее M±m	Значения P1–2
КДР (мл)	5,88±0,15	6,16±0,18	6,01±0,12	>0,05
КДО (мл)	181,8±9,81	194,55±13,4	187,3±8,01	>0,05
КСР (мл)	3,88±0,12	7,05±1,65	5,3±0,76	<0,05
КСО (мл)	83,64±12,1	81,86±6,82	82,8±7,44	>0,05
УО (мл)	111,24±5,9	116,45±7,5	113,5±4,69	>0,05
ФВ (%)	63,21±1,96	60,3±1,19	61,83±1,23	<0,05

Показаниями к хирургическому лечению у наших больных в подавляющем большинстве случаев была прогрессирующая сердечная недостаточность. Как видно из табл. 3, значение имеют и другие угрожающие жизни осложнения течения инфекционного эндокардита, основным из которых является прогрессирующая сердечная недостаточность, которая отмечена в подавляющем количестве наблюдений. Так, показаниями к выполнению срочных (иногда экстренных) операций по «жизненным показаниям» были нижеуказанные показания к хирургическому лечению этих тяжелых пациентов (см. табл. 3). При этом обязательно добивались снижения активности воспалительного процесса применением комплексной антибактериальной и кардиальной терапии. Сочетание данной предоперационной подготовки с применением разработанных лечебно-профилактических мероприятий, в последующем, явилось основанием снижения показателей летальности в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

Таблица 3

Показания к выполнению хирургического лечения многоклапанного порока с инфекционным эндокардитом

Показания к операции	Число	процент
Прогрессирующая сердечная недостаточность	96	(61,4%)
Неэффективность антибактериальной терапии	20	(12,9%)
Флотирующие вегетации	14	(8,9%)
Эмболия	17	(10,9%)
Абсцедирование	9	(5,9%)
Всего оперированных	156	(100%)

Анализ ближайших результатов наших операций в двух группах показал, что в первой группе показатель летальности составил 5,1%, а во второй группе – 9,3%. Таким образом, общая госпитальная летальность составила 6,9%. С разработкой диагностических критериев многоклапанного порока с инфекционным эндокардитом, выбором правильной хирургической тактики и применением разработанными в отделе лечебно-профилактическими мероприятиями (ЛПМ) нам удалось снизить показатели госпитальной летальности. Динамику снижения госпитальной летальности можно наблюдать в диаграмме 1.

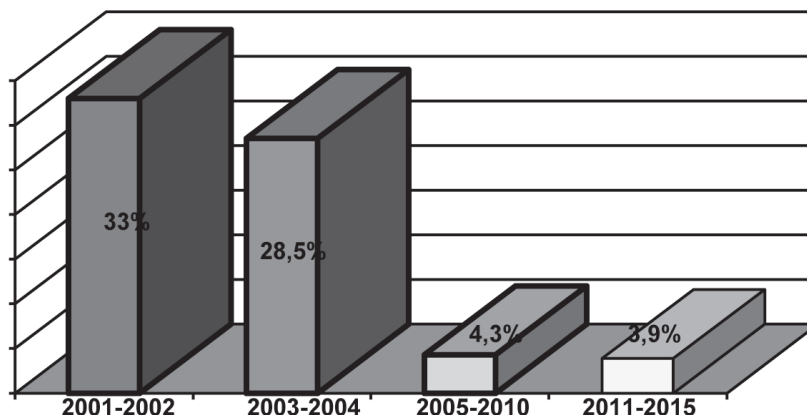


Диаграмма 1. Динамика госпитальной летальности по годам.

Таблица 4

Динамика ЭхоКГ-параметров

ЭхоКГ-данные	Периоды наблюдения		
	До операции	При выписке	Через 3 года
I-группа			
КДР (мм)	5,88±0,15	5,03±0,13	4,65±0,16
КДО (мл)	181,8±9,81	133,63±8,12	105,4±7,43
КСР (мм)	3,88±0,12	3,67±0,11	3,3±0,21
КСО (мл)	83,64±12,12	67,58±6,56	45,4±5,76
УО (мл)	111,24±5,97	65,8±2,97	60,01±3,32
ФВ (%)	63,21±1,96	51,05±1,48	61,45±2,5

<i>P</i>	<0,03		
II-группа /			
КДР (мм)	6,16±0,18	5,34±0,17	5,14±0,15
КДО (мл)	194,5±13,39	147,13±11,21	125,71±8,07
КСР (мм)	5,25±1,01	5,1±1,22	3,3±0,21
КСО (мл)	81,86±6,82	73,16±7,05	47,93±5,91
УО (мл)	116,45±7,55	73,63±4,95	77,6±6,06
ФВ (%)	60,0±1,19	52,34±1,57	58,36±3,16
<i>P</i>	<0,05		

Таким образом, краткий анализ результатов хирургического лечения многоклапанных пороков сердца с инфекционным эндокардитом показал значение предоперационных мер по подготовке к выполнению «открытой» коррекции у данного тяжелого контингента больных. Морфологическими исследованиями установлено, что в процессе формирования микробных вегетаций преобладает смешанная инфекция, которая в 41,7% случаев обусловлена присоединением грибковой микрофлоры. Это свидетельствует о целесообразности сочетанного применения антибиотиков и противогрибковых препаратов в комплексе лечения КИЭ. Комбинация лечебно-профилактических мероприятий и хирургического лечения КИЭ является эффективным методом, и позволила нам снизить госпитальную летальность с 9,3 до 5,1%. Если анализировать показатели летальности по годам, то в последние годы госпитальную летальность удалось снизить до 3,9%. На основании наших данных сделаны следующие

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с многоклапанным пороком сердца, верифицированным диагнозом ИЭ целесообразно выполнять транспищеводную ЭхоКГ для

определения показаний к хирургическому лечению в наиболее ранние сроки, до развития и распространения деструктивных явлений в структурах сердца.

2. Независимо от вида возбудителя эндокардита, в протокол лечения и периоперационного ведения больных с ИЭ необходимо включить противогрибковую терапию.

3. В хирургическом лечении многоклапанных пороков сердца с ИЭ рекомендуется применение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, который позволит значительно улучшить его результаты.

4. Больным, оперированным в активной фазе инфекционного эндокардита, для профилактики протезного эндокардита и достижения стабильно хороших результатов в отдаленном периоде необходимо продолжать курс антибактериальной и противогрибковой терапии.

5. Больные, перенесшие операции на открытом сердце по поводу ИЭ, имеют высокий риск возникновения протезного эндокардита. Поэтому любые хирургические манипуляции, вызывающие транзиторные бактериемии, должны проводиться на фоне антибиотикопрофилактики согласно международным рекомендациям АНА/АСС (2007).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. Заболеваемость и потребность в кардиохирургических методах лечения в аспекте эпидемиологического анализа. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – №1. – С. 4–7.
2. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Хирургия приобретенных пороков сердца в России. // XIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 25–28 ноября 2007. Бюллетень НЦССХ им.акад. А.Н. Бакулева РАМН. Том 8, №6. – С. 36.
3. Дробышева В.П. Инфекционный эндокардит: клиника, диагностика, лечение: Автореферат дисс. докт.мед. наук. – Новосибирск, 2003. – 52 с.
4. Желтовский Ю.В., Пешков Е.В., Подкаменный В.А. и др. Использование иммобилизованных протеолитических ферментов при хирургическом лечении активного инфекционного эндокардита. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2006. – №4. – С. 92–96.
5. Поляков В.П., Шорохов С.Е. Инфекционный клапанный эндокардит (современный взгляд на проблему) – Самара, 2004. 137 с.
6. Приходько В.П. Особенности хирургической тактики при лечении первичного и вторичного инфекционного эндокардита: Автореферат диссертации ... доктора медицинских наук. – Челябинск. 2003.
7. Руденко А.В., Крикунов А.А. Клиническое проявление и диагностика инфекционного эндокардита // Сердечно-сосудистая хирургия. – Киев: 2004. №1. – С. 96–104.



8. Actis D.G., Cavaglia M., Poletti G.A. Impregnation of sewing ring with anti-infectives to avoid prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 114:145–6 [letter; comment].
9. Durack D.T., Bright D.K., Lukes A.S., Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 2004; 96: 200–9.
10. Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis. Executive Summary. *Eur Heart J.* 2004; 25 (Issue 3): 267–276.
11. Nishimura R.A., Carabello B.A., Faxon D.P. et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines; endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 118: 887–896.

СЛОЖНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

ШАРИПОВ И.М.¹, КАРИМОВ Ш.И.², КУРБАНОВ Р.Д.¹

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии¹; Ташкентская медицинская академия², г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ИШЛАБ ТУРГАН ЮРАКДА АОРТО-КОРОНАР ШУНТЛАШ АМАЛИЁТЛАРИДА МУРАККАБ ЖАРРОХЛИК ТЕХНИКАСИ

Шарипов И.М., Каримов Ш.И., Курбанов Р.Д.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази; Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент. Ўзбекистон

Мувофиқлик. Беморнинг сўнги ун йилликдаги одатий «профилини» ўзгариши (ёши катта беморлар, кўп ҳамроҳ касалликларга эга бўлганлар, такроран ревазуляризация қилиш, периферик артерия (ёки вена) патологияси мавжудлиги сабабли амалиёт учун етарли кондуитлари бўлмаган беморлар) жарроҳларни секвенциал ва композит графтларни миокард ревазуляризация учун кўпроқ ишлатиш йулида ўзгартиришга мажбур қилади. Жарроҳлик хавфи юқори бўлган беморларда бу муаммо хали чуқур ўрганилмаган.

Материаллар ва усуллар. РИКИАТМ Кардиохирургия бўлимида, 2015–2018 йилларда 500та ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш амалиёти бажарилган. Композит ва секвенциал шунтлаш техникаси қўлланилганлиги асосида беморлар 2 та гуруҳга бўлинган: I гуруҳ – секвенциал ва композит шунтлаш техникаси қўлланилган 110 (22,0%) бемор ва II гуруҳ – стандарт жарроҳий техника қўлланилган 390 (78,0%) бемордан ташкил топган.

Натижалар. Амалиётларнинг ўртача давомийлиги I гуруҳда ўртача 261 дақиқа ва II гуруҳда 221 дақиқа эди. Ҳар икки гуруҳда ҳамма беморларда чап ички торакал артерия қўлланилган эди. Беморларда дистал анастомозларнинг ўртача сони I гуруҳда 3.7 ва II гуруҳда 3.0да қайд эдилди. Икки гуруҳнинг орасида асорат ва ўлим даражаси бўйича статистик рост фарқ қайд этилмаган.

Хулосалар. Ишлаб турган юракда миокардиал ревазуляризация учун секвенциал ва композит шунтларни қўлланиши хавфсиз ва самаралидир. Ушбу техниканинг узок муддатли натижаларини ўрганиш учун янада кўпроқ клиник материал туплаш зарур.

Калит сўзлар: юрак миокард ревазуляризация, ишлаб турган юракда аорто-коронар шунтлаш.

SUMMARY

COMPLEX SURGICAL TECHNIQUE FOR OFF-PUMP aorto-coronary bypass grafting

Sharipov I.M., Karimov S.I., Kurbanov R.D.

Republican specialized scientific-practical medical center of cardiology; Tashkent medical academy. Tashkent. Uzbekistan

Introduction. The change in the typical «profile» of the patient in recent decades (older patients, patients with a large number of concomitant pathologies, repeated revascularization, lack of sufficient conduits due to the presence of peripheral arterial and/or venous pathology) forces surgeons to change (adapt) the surgical technique in the direction of greater use of sequential and composite grafts for myocardial revascularization.

Material and methods. In the Department of Cardiac Surgery of the Republican Specialized Scientific and

Practical Medical Center of Cardiology, during the period 2015–2018 yy, 500 off-pump CABG procedures were performed. Patients were divided into 2 groups depending on the usage of sequential and composite grafting techniques: I group – 110 (22,0%) patients with the usage of such techniques and II group – 390 (78,0%) patients with standard surgical techniques.

Results. The average duration of the operation was about 261 minutes in group I and 221 minutes in group II. In both groups, the left internal thoracic artery was used in all patients. The average number of distal anastomoses per patient was 3.7 and 3.0, respectively, in Groups I and II. There were no statistically significant differences between the groups by the level of complications and mortality.

Conclusions. The use of the technique of sequential and composite grafting for off-pump myocardial revascularization is safe and effective from the point of view of immediate results of operations. Further accumulation of clinical material is required to study the long-term results of these operations.

Key words: myocardial revascularization, aorto-coronary shunting on a working heart.

РЕЗЮМЕ

СЛОЖНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Шарипов И.М.¹, Каримов Ш.И.², Курбанов Р.Д.¹

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии¹; Ташкентская медицинская академия², г. Ташкент. Узбекистан

Актуальность. Изменение типичного «профиля» пациента в последние десятилетия (более возрастные пациенты, пациенты с большим числом сопутствующей патологии, повторная реваскуляризация, отсутствие достаточного количества кондуитов из-за наличия периферической артериальной и/или венозной патологии) вынуждает хирургов менять (адаптировать) хирургическую технику в направлении более частого применения секвенциальных и композитных шунтов при реваскуляризации миокарда. Данная проблема остается малоизученной у больных высокого хирургического риска.

Материал и методы. В отделении кардиохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии за период 2015–2018 гг. выполнено 500 операций аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. Больные, в зависимости от использования сложных техник шунтирования, были разделены на две группы: I группа – 110 (22,0%) пациентов, у которых во время операции использовалась сложная хирургическая техника и II группа – 390 (78,0%) пациентов, у которых была использована стандартная хирургическая техника.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила около 261 минуты в I группе и 221 минуты во II группе. В обеих группах у всех больных была использована левая внутренняя грудная артерия (при невозможности ее использования – правая). Среднее число дистальных анастомозов на пациента было 3,7 и 3,0, соответственно в I и II группах. Достоверной разницы по частоте осложнений и летальности между группами не отмечено.

Выводы. Использование сложной техники шунтирования при реваскуляризации миокарда у больных группы высокого риска является безопасным и эффективным с точки зрения непосредственных результатов операций. Требуется дальнейшее накопление клинического материала для изучения отдаленных результатов этих операций.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, аортокоронарное шунтирование на работающем сердце.

Актуальность. Широкое внедрение в клиническую практику новых минимально-инвазивных технологий, повсеместное развитие интервенционной кардиологии привело к изменению типичного «профиля» пациента. Так, они становятся более возрастными, с большим числом сопутствующей патологии, с выполненной прежде операцией реваскуляризации, у них зачастую отмечается нехватка достаточного количества кондуитов (как венозных, так и артериальных из-за наличия периферической артериальной и/или венозной патологии). Все это вынуждает хирургов менять (адаптировать) хирургическую технику в соответствии с этими изменениями (1–3). Также трендом последних лет становится выполнение операций из минимальных (ограниченных) доступов с исполь-

зованием техники «aorta-no-touch» без использования процедуры искусственного кровообращения (ИК) (4–6). В связи с этим становится актуальным вопрос о внедрении в клиническую практику новых, более сложных техник шунтирования (с использованием как венозных, так и артериальных кондуитов) (7–10).

Материал и методы. В отделении кардиохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии за период 2015–2018 гг. выполнено 500 операций аортокоронарного шунтирования на работающем сердце. Больные, в зависимости от использования сложных техник шунтирования, были разделены на две группы: I группа – 110 (22,0%) пациентов, у которых во время операции исполь-



зовалась сложная хирургическая техника, и II группа – 390 (78,0%) пациентов, у которых была использована стандартная хирургическая техника. Изучение клинко-демографических показателей в группах показало (табл. 1), что обе группы были относительно гомогенными по распределению основных параметров. Единственная статистически достоверная разница была выявлена нами при изучении разницы в группах по половому признаку. Так, в I группе лиц женского пола было в три раза меньше, чем во II группе (6,0 против 18,9% во II группе). По остальным параметрам распределение в группах было относительно равномерным. Так, средний возраст больных составил 59,2 года в I группе и 60,7 лет – во II группе. При изучении сопутствующей патологии в группах было выявлено, что около трети больных страдали от хронического заболевания легких (32,8 против 26,7%), сахарного диабета (31,3 и 30,2%) и ожирения (35,9 против 35,1% во II группе). Кроме этого, около 10% в каждой группе имели хроническую патологию почек. Большинство больных в каждой группе имели в анамнезе один или несколько перенесенных инфарктов миокарда (73,1 и 67,9%, соответственно в обеих группах). Около 17% пациентов в каждой группе были в острой стадии инфаркта миокарда. 61,2% пациентов I группы и 53,5% II группы были с нестабильной стенокардией. Больных со стволочным поражением левой коронарной артерии (ЛКА) или же его эквивалентом было 49,2% в I группе и 45% во II группе. Кардиоторакальный индекс (КТИ) в обеих группах не различался и составил 47,4% в I группе и 49,5% во II группе. Среднее значение конечно-диастолического объема ЛЖ в обеих группах – около 160 мл. Средняя ФВ ЛЖ составила около 49% в обеих группах. Риск хирургического вмешательства, рассчитанный при помощи риск-калькулятора EuroScore, составил у больных I группы 3,79 балла (3,77%), а во II группе – 4,19 балла (4,29%). Таким образом, больные обеих групп были приблизительно одинаковыми по распределению основных клинко-демографических признаков. Единственным исключением было меньшее число лиц женского пола в I группе.

Хирургическая техника. Использовался стандартный анестезиологический мониторинг. Кроме общей конвенциональной анестезии была также использована техника высокой торакальной эпидуральной анальгезии. Все операции выполнялись из срединного стернотомного доступа. У всех больных выделялась левая внутренняя грудная артерия (ЛВГА) – так называемая «маммарная» артерия. При невозможности ее выделения выделялась правая внутренняя грудная артерия. Параллельно выделялась большая подкожная вена бедра (БПВБ) или левая лучевая артерия (ЛА). Гепарин вводился из расчета 1–1,5 мг/кг веса больного (до достижения значений АСТ >300 сек). Пе-

рикард вскрывался стандартным перевернутым «Т»-разрезом. Во всех случаях использовался глубокий перикардиальный шов-держалка (шов LIMA), посредством манипуляции которого нам удавалось получить доступ к различным поверхностям сердца. При необходимости (в случае проблем с визуализацией латеральной поверхности сердца для доступа к артериям бассейна огибающей артерии (ОА) нами накладывались дополнительные полуглубокие перикардиальные держалочные швы около устьев левых верхней и нижней легочных вен. Также нами были использованы коммерческие образцы позиционеров сердца (Starfish, Medtronic Minneapolis, MN). Для стабилизации миокарда сердца в области наложения анастомоза нами использовались коммерческие образцы стабилизаторов (Octopus 4 Tissue Stabilizer; Medtronic, Minneapolis, MN). Временную окклюзию коронарной артерии производили посредством наложения в проксимальной части артерии силиконового шва-удавки. После выполнения артериотомии всегда, если было возможно, использовали интракоронарные шунты (ClearView Intracoronary Shunt; Medtronic). Если планировалась техника «aorta-to-touch», вначале формировали Т- или Y-графт путем анастомозирования ЛА (или венозного кондуита) к ЛВГА. Реваскуляризацию начинали с окклюзированной артерии-реципиента, если таковые имелись. Как правило, это были либо ПМЖВ, либо ПКА (или ЗМЖВ). В случае, если это была артерия ПМЖВ, – накладывали анастомоз ЛВГА-ПМЖВ, запускали кровоток по ней, затем продолжали в обычной манере. В случае, если имелась крупная диагональная артерия (ДВ), требовавшая реваскуляризации, сначала шунтировали ее путем наложения анастомоза бок-в-бок с маммарной артерией (конфигурация анастомоза зависела от угла отхождения ДВ и близости к ПМЖВ). После создания анастомоза сразу же запускали кровоток по анастомозу к шунтированной артерии. Затем выполняли реваскуляризацию ПМЖВ (анастомоз по типу конец-в-бок) с последующим пуском кровотока по шунту к этой артерии. Если это была ПКА (или ЗМЖВ), то вначале накладывали дистальный анастомоз между ней и аутовеной (БПВБ). Если был выраженный правый тип кровоснабжения и многоуровневый стеноз системы ПКА, одним венозным кондуитом шунтировали две крупные ветви этой системы, либо же одну ветвь (как правило, ЗМЖВ) и непосредственно сам ствол ПКА посредством венозного секвенциального шунта. Затем на боковом отжати восходящей аорты накладывали два проксимальных анастомоза, запускали кровоток к системе ПКА (ЗМЖВ) и заполняли кровью второй венозный шунт к левой стороне сердца. После этого накладывали несколько секвенциальных дистальных анастомозов с ветвями ПМЖВ и ОА. После каждого последующего секвенциального дистального анастомоза запускали кровоток по

этому анастомозу и таким образом после каждого последующего анастомоза кровоснабжение сердца становилось все лучше и лучше. Реваскуляризацию артерий латеральной стороны сердца (системы ОА и ДВ) выполняли только после того, как артерии передней стороны (ПМЖВ и ПКА-ЗМЖВ) были реваскуляризованы и получали кровоснабжение. Если окклюзированных артерий не было – реваскуляризацию всегда начинали с артерии ПМЖВ. По завершении конструирования всех шунтов проводили ультразвуковую флоуметрию (по принципу Transit-time flow measurement) по вновь созданным шунтам (MiraQ, Medistim, Norway). Если не было избыточного кровотечения, то мы нейтрализовывали только половину дозы гепарина.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила около 261 минуты в I группе и 221 минуты во II группе. Разница по этому показателю была статистически достоверной. В обеих группах у всех больных была использована левая внутренняя грудная артерия (при невозможности ее использования – правая). Среднее число дистальных анастомозов на пациента было значительно больше в I группе (3,7 против 3,0 во II группе). Доля пациентов, которым было сконструировано 4 и более шунтов, была значительно выше в I группе (62,7 против 16,9%). В подавляющем большинстве случаев (83,3 и 71,4%) шунтирование начиналось с бассейна ПМЖВ. Также нами было выявлено, что комбинированная техника шунтирования использовалась достоверно чаще в I группе (41,8 и 32,1%). Так, средняя кровопотеря составила 563 мл и 484 мл соответственно ($p < 0,05$). По остальным интраоперационным показателям достоверной разницы между группами не выявлено. Средний объем трансфузии эрмассы составил 23,6 и 17,7 мл, в группах соответственно. Трансфузия СЗП составила около 337 мл в I группе и 311 мл во II группе. По уровню интраоперационных осложнений между больными двух групп достоверной разницы также не было – осложнения произошли у 11,9% в I группе и 16% во II группе. У 1 (1,5%) пациента I группы и 4 (1,6%) пациентов II группы интраоперационно произошла конверсия (переход) на искусственное кровообращение. Таким образом, у больных I группы достоверно больше было выполнено операций многосудистого шунтирования, время операции, общее количество шунтов на пациента и средняя кровопотеря были также достоверно больше у больных I группы. Однако, несмотря на это, общий уровень осложнений, объем гемо- и плазмотрансфузии, а также показатель конверсии между двумя группами достоверно не различались.

В непосредственном послеоперационном периоде у 37,6% пациентов I группы и у 35,8% II группы была необходима инотропная поддержка до полного восстановления нормальных показателей сердечно-сосудистой системы. При этом продол-

жительность ее варьировала в пределах 5,0 и 4,1 часа. Средняя продолжительность пребывания больных на искусственной вентиляции легких составила в среднем 6 часов в I группе и 5,6 часа во II. Пациенты обеих групп получали трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы по мере необходимости в послеоперационном периоде. Так, пациенты I группы получили в среднем 24,8 мл эритроцитной массы, а II группы – 38,8 мл ($p = 0,441$). Средний объем трансфузии СЗП составил 316 мл в I группе, и 281 мл во II группе ($p = 0,752$). Изучение профиля осложнений в обеих группах не выявило достоверной разницы по их характеру и числу. В целом, осложнения произошли у 14,9% пациентов I группы и 11,1% II группы. Среди осложнений преобладали пароксизмы ФП (4,5 и 2,5% соответственно), поверхностные раневые инфекции (3,0 и 1,6%). Было зафиксировано по одному случаю нефатального периоперационного ИК в каждой группе. В одном случае в I группе произошел острый тромбоз шунтов, потребовавший экстренной реоперации. Госпитальная летальность составила 1,5% в I группе и 1,2% во II группе. Средняя продолжительность пребывания пациентов в отделении хирургической реанимации составила 45,9 часа в I группе и 48,2 часа во II группе. Средняя продолжительность госпитального периода после операции составила 7 дней у пациентов I группы, а у пациентов II группы этот показатель составил в среднем 7,5 дня. Разница по этому показателю была статистически недостоверной ($p > 0,05$). Таким образом, нами не было выявлено статистически достоверных различий в показателях течения послеоперационного периода, уровнях осложнений и госпитальной летальности.

Обсуждение. Проблема безопасности использования сложных техник шунтирования является достаточно дискуссионной проблемой несмотря на уже 50-летнюю историю развития коронарной хирургии (11, 12, 13). Она не получила широкого распространения по ряду причин: в связи с технической сложностью наложения таких шунтов, зависимостью кровоснабжения всей системы шунтов от одного-двух источников кровоснабжения (что при технических погрешностях наложения проксимальных анастомозов интраоперационно или в непосредственном послеоперационном периодах может привести к краху функционирования всей системы в целом и обусловить тяжелые осложнения). Кроме того, есть опасения, что в отдаленном послеоперационном периоде при развитии атероматозного процесса в венозных шунтах или интимальной гиперплазии в проксимальном сегменте – вся конструкция шунтов может оказаться под угрозой (2, 4). С другой стороны, широкое распространение технологий стентирования коронарных артерий, стентирования хронических окклюзий и др. обусловило в последние десяти-



летия изменение типичного профиля кардиохирургического пациента. Современные пациенты на реваскуляризацию миокарда более возрастные, с большей долей коморбидных состояний, патологией периферических сосудов (как артериальных, так и венозных) и т.д. Кроме этого, свою лепту в этот процесс вносит также развитие минимально-инвазивных методик и доступов, распространение с 2000-х годов технологии реваскуляризации миокарда на работающем сердце без использования аппарата ИК. В особенности, на техниках комбинированного и секвенциального шунтирования держится современная хирургия тотальной артериальной реваскуляризации с использованием техники «aorta-no touch» (12–16). Все это делает крайне актуальной разработку проблемы комбинированных и секвенциальных шунтов в коронарной хирургии.

Первые сообщения о применении сложных видов шунтирования относятся еще к 70–80-м годам прошлого столетия. Основными проблемами некоторые авторы приводили техническую сложность наложения анастомозов по типу «бок-в-бок». Кроме этого, считалось, что последний дистальный анастомоз в цепочке секвенциальных анастомозов должен быть наложен к коронарной ветви с наибольшим дистальным руслом (само собой разумеется, что стеноз той артерии должен был быть как минимум значимым). Это порождало некоторые неудобства в планировании направления и последовательности анастомозов при секвенциальном шунтировании (1, 2, 8, 9). То же самое относилось и к комбинированным шунтам (Т-, Y-графты). Однако, есть хирургические группы с большим опытом использования подобных шунтов, на основе большого практического и научного материала показавшие необходимость следования подобным правилам, как минимум, при использовании венозных секвенциальных шунтов (3, 4). По мнению некоторых специалистов, имеющих большой опыт использования подобных техник, при создании сложных шунтов отдельные коронарные артерии становятся объединенными в единую систему с перетоками в разные системы через шунты (10, 12, 15). Считается, что даже при закрытии проксимальной части комбинированного шунта, за счет существования вышеупомянутых перетоков миокард не будет испытывать катастрофического уменьшения коронарного кровотока. Данное мнение подтверждается показателями отдаленных результатов после операций венозного секвенциального шунтирования, когда проходимость подобных шунтов была сопоставима с показателями левой внутренней грудной артерии в такие же сроки (3, 4, 7). Считается, что непосредственные и отдаленные результаты функционирования секвенциальных венозных шунтов зависят от скорости и объема кровотока, который будет складываться из сложения дис-

тальных русел (оттоков) всех шунтируемых артерий. Благодаря этому уменьшаются условия для тромбообразования в непосредственном послеоперационном периоде и улучшаются показатели проходимости в отдаленные сроки. Это наблюдение также подтверждается при интраоперационном исследовании секвенциальных и комбинированных шунтов методом ультразвуковой флоуметрии: когда показатели кровотока по секвенциальным шунтам в разы превосходят показатели кровотока по индивидуальным шунтам. При использовании техники секвенциального шунтирования есть возможность безбоязненно шунтировать и относительно малые по диаметру коронарные ветви (которые бы большинство хирургов не шунтировали вследствие сильной разницы в калибрах артерии и венозного шунта). При шунтировании таких малых артерий есть большая вероятность раннего тромбоза шунта вследствие малого дистального оттока в артерию через венозный шунт, который значительно больше по диаметру, чем артерия. Еще одним преимуществом таких шунтов является уменьшение количества проксимальных анастомозов, или же их полное исключение, если проксимальный конец подшивается к внутренней грудной артерии. Это значительно сокращает манипуляции на восходящей аорте (или же полностью исключает их), что приводит к заметному уменьшению количества неврологических осложнений в периоперационном периоде. Эти данные также подтверждены на основе многочисленных исследований (7, 11, 13, 14, 16).

Результаты сравнительного исследования нашей серии операций показывают, что использование техники секвенциального и комбинированного шунтирования позволяет значительно увеличить показатель числа шунтов на операцию, полностью реваскуляризации миокарда без ущерба общей безопасности выполнения операций у таких больных. При наложении сначала проксимального анастомоза, а затем секвенциально дистальных – после каждого последующего дистального анастомоза и пуска кровотока кровоснабжение миокарда улучшается и таким образом, можно выполнять такие операции даже у больных высокого риска, не прибегая к процедуре искусственного кровообращения. Это позволяет значительно расширить показания к операции аортокоронарного шунтирования за счет больных группы высокого хирургического риска и значительно снизить риски оперативного лечения.

Таким образом, использование сложной техники шунтирования при реваскуляризации миокарда у больных группы высокого риска является безопасным и эффективным с точки зрения непосредственных результатов операций. Требуется дальнейшее накопление клинического материала для изучения отдаленных результатов этих операций.

Клинико-демографические показатели больных до операции

№	Параметр	I группа (n = 110)	II группа (n = 390)	p
1	Женский пол	7 (6,4%)	74 (19,0%)	0,011
2	Возраст	59,2 ± 6,9 лет (44–77)	60,7 ± 7,1 лет (38–79)	0,128
3	Ожирение	40 (36,4%)	137 (35,1%)	0,386
4	Хроническое заболевание легких	36 (32,7%)	104 (26,7%)	0,326
5	Сахарный диабет	34 (30,9%)	118 (30,2%)	0,847
6	Хроническая болезнь почек	11 (10,0%)	50 (12,8%)	0,610
7	ИМ в анамнезе	80 (72,7%)	265 (67,9%)	0,478
8	Острая стадия ИМ	20 (18,2%)	68 (17,4%)	0,927
9	Стволовое поражение ЛКА (или же его эквивалент)	54 (49,1%)	175 (44,9%)	0,544
10	КТИ, %	47,4 ± 7,5 (38–76)	49,5 ± 6,3 (36–70)	0,123
11	КДО ЛЖ, мл	161,4 ± 37,8 (84–298)	158,1 ± 58,4 (62–492)	0,363
12	ФВ ЛЖ, %	54,0 ± 8,9 (37–69)	54,9 ± 10,3 (20–72)	0,497
13	NYHA III–IV класс	95 (86,4%)	353 (90,5%)	0,223
14	Нестабильная стенокардия (класс IV)	67 (60,9%)	209 (53,6%)	0,093
15	EuroScore add, баллы	3,79 ± 2,36 (0–10)	4,19 ± 2,3 (0–11)	0,242
16	EuroScore log, %	3,77 ± 3,9 (0,88–22,05)	4,29 ± 3,9 (0,88–28,4)	0,342

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; КА – коронарная артерия; КДД – конечно-диастолический диаметр; КДО – конечно-диастолический объем; ФВ – фракция выброса.

Таблица 2

Интраоперационные данные

№	Параметр	I группа (n = 110)	II группа (n = 390)	p
1	Продолжительность операции, мин.	261,0 ± 58,6 (110–410)	221,1 ± 50,9 (110–460)	<0,001
2	Использование ЛВГА (или ПВГА)	67 (100%)	243 (100%)	0,628
3	Среднее число шунтов на операцию	3,7 ± 0,9 (2–5)	3,0 ± 0,6 (1–5)	<0,001
4	4 и более шунтов	69 (62,7%)	66 (16,9%)	<0,001
5	Секвенциальная техника	72 (65,4%)	0 (0%)	<0,001
6	Композитные шунты	36 (32,7%)	0 (0%)	<0,001
7	Техника «ПМЖВ сначала»	92 (83,6%)	278 (71,3%)	0,04
8	Комбинированная техника шунтирования (дистал-проксимал-дистал)	46 (41,8%)	125 (32,1%)	<0,001
9	Средняя кровопотеря, мл	563,6 ± 235,6 (100–1200)	484,9 ± 214,2 (200–1500)	0,010
10	Трансфузия эритроцитарной массы, мл	23,6 ± 75,2 (0–303)	17,7 ± 78,4 (0–536)	0,598
11	Трансфузия СЗП, мл	337,9 ± 210,6 (0–570)	311,3 ± 229,8 (0–570)	0,394
12	Интраоперационные осложнения:			
	Нет	97 (88,2%)	328 (84,1%)	
	Единичные экстрасистолы	0 (0,0%)	2 (0,5%)	
	Групповые экстрасистолы	0 (0,0%)	2 (0,5%)	
	ФП, ЖТ, ФЖ, полный АВ-блок	2 (1,8%)	16 (4,1%)	
	Падение гемодинамики с необходимостью в инотропной поддержке	2 (1,8%)	15 (3,8%)	
	Технические сложности с анастомозами, кальцинированная аорта и др.	5 (4,5%)	24 (6,2%)	0,471
13	Необходимость в интраоперационной дефибрилляции	2 (1,8%)	11 (2,8%)	0,767
14	Конверсия на ИК	3 (2,7%)	11 (2,8%)	0,930

Примечание: ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия; ПВГА – правая внутренняя грудная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии; ЖТ – желудочковая тахикардия; ФЖ – фибрилляция желудочков; ИК – искусственное кровообращение; ФП – фибрилляция предсердий.

Послеоперационные данные

№	Параметр	I группа (n = 110)	II группа (n = 390)	p
1	Необходимость в инотропной поддержке	41 (37,3%)	140 (35,9%)	0,754
2	Время инотропной поддержки, часы	5,04 ± 10,1 (0–43)	4,10 ± 8,5 (0–60)	0,440
3	Продолжительность ИВЛ, часы	6,15 ± 4,5 (0–27)	5,59 ± 2,8 (0–18)	0,243
4	Дренажные потери (первые сутки)	381,0 ± 170,2 (100–800)	358,8 ± 179,9 (50–1400)	0,370
5	Трансфузия эритроцитарной массы, мл	24,8 ± 99,6 (0–520)	38,8 ± 136,7 (0–1070)	0,441
6	Трансфузия СЗП, мл	316,4 ± 226,4 (0–859)	281,4 ± 221,4 (0–1024)	0,256
7	Осложнения:			0,444
8	Без осложнений	94 (85,5%)	347 (89,0%)	0,444
9	Геморрагические, в т.ч. ревизия средостения	2 (1,8%)	6 (1,5%)	0,444
10	Периоперационный ОИМ	2 (1,8%)	2 (0,5%)	0,444
11	Пароксизмы ФП	5 (4,5%)	10 (2,6%)	0,444
12	Неврологические нарушения	2 (1,8%)	1 (0,3%)	0,444
14	Тромбоз шунтов	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0,444
15	Пневмония	0 (0,0%)	6 (1,5%)	0,444
16	Поверхностная раневая инфекция	4 (3,6%)	6 (1,5%)	0,444
17	Медиастинит	0 (0%)	3 (0,8%)	0,444
18	Летальность	1 (0,9%)	4 (1,0%)	0,444
19	Время пребывания в отделении реанимации, час	45,9 ± 22,0 (11–114)	48,2 ± 20,5 (12–138)	0,434
20	Выписка (дней после операции)	7,0 ± 1,7 (3–13)	7,5 ± 2,6 (4–27)	0,153

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СЗП – свежезамороженная плазма; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий;

ЛИТЕРАТУРА

- Sewell W.H., Swell K.V. Technique for the coronary snake graft operation. *Ann Thorac Surg*, 1976; 22:58–65.
- O'neil M.J., Wolf P.D., O'neil T.K., Montesano R.M., Waldhausen J.A. A rationale for the use of sequential coronary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1981; 81:686–690.
- Christenson J.T., Schmuziger M. Sequential venous bypass grafts: Results 10 years later. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63:371–376.
- Quigley R.L., Dienhart K.J., Pelkowski D.J., Evans L.C. Coronary artery bypass with «snake» graft: 15 year follow-up. *Circulation*, 1986; 74 (suppl III): 30–36.
- Naik M., Abu-Omar Y., Alvi A. et al. Total arterial revascularisation as a primary strategy for coronary artery bypass grafting. *Postgrad Med J.*, 2003; 79:43–48.
- Quigley R.L., Weiss S.J., Highbloom R.Y., PYM J. Creative arterial bypass grafting can be performed on the beating heart. *Ann Thorac Surg*, 2001; 72:793–797.
- Al-Ruzzeh S., Bustami M., Khan S., Amrani M. The early clinical and angiographic outcome of sequential coronary artery bypass grafting with the off-pump technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 123:525–530.
- Nakajima H., Kobayashi J., Tagusari O. et al. Competitive flow in arterial composite grafts and effects of graft arrangement in Off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78:481–486.
- Brian F. Buxton, Sean D. Galvin. The history of arterial revascularisation: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013; 2:419–426.
- Gwozdziejewicz M., Nemeo P., Simek M., Hajek R., Troubil M. Sequential bypass grafting on the beating heart: blood flow characteristics. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82:620–623.
- Quigley R.L. Sequential bypass on the beating heart can be achieved without compromising patient safety or regional myocardial blood flow. *Inter Surg*, 2010; 95:257–260.
- Mariani M.A., D'Alfonso A., Grandjean J.G. Total arterial off-pump coronary surgery: time to change our habits? *Ann. Thorac. Surg.*, 2004; 78:1591–7.
- Navia D., Vrancic M., Vaccarino G. et al. Total arterial off-pump coronary revascularization using bilateral internal thoracic arteries in triple vessel

- disease: surgical technique and clinical outcomes. *Ann Thorac Surg.*, 2008; 86:524–31.
14. Halbersma W.B., Arrigoni S., Mecozzi et al. Four-year outcome of OPCAB no-touch with total arterial Y-graft: making the best treatment a daily practice. *Ann Thorac Surg.*, 2009; 88:796–801.
15. Yadava O.P. Anaortic total arterial OPCAB – Panacea to all ills? *Indian Heart J.*, 2015; 67:196–200.
16. Mulder M., Broers C., Jansen E. et al. Arterial end-to-side grafting in coronary artery bypass grafting: the Tector procedure. *Neth Heart J.*, 2010; 18:7–11.

ВЛИЯНИЕ БРОМОКРИПТИНА НА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

КУРБАНОВ Р.Д., МИРЗАРАХИМОВА С.Т., АБДУЛЛАЕВ Т.А., ЦОЙ И.А., БЕКБУЛАТОВА Р.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

XULOSA

PERIPARTAL KARDIOMYOPATIYA BO‘YICHA KLINIK VA GEMODINAMIK PARAMETRLARINING BROMOKRIPTIN MUVOFIQLIGI

Qurbonov R.D., Mirzaraximova S.T., Abdullaev T.A., Tsoy I.A., Bekbulatova R.Sh.

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O‘zbekiston

Maqsad: PCMP kasalliklarida bromokriptinning klinik va gemodinamik parametrlarga ta‘sirini baholash.

Materiallar va usullar. PCMP bilan kasallangan 98 bemorni tekshirdik. Ularga bromokriptin preparatini kuniga 2 marta 30 kun davomida 2 marta buyurildi. EKG, EchoCG ishlab chiqildi.

Tadqiqot natijalari. EchoCG ga ko‘ra, bromokriptin bilan davolashda LVEF 12% ga, LVESD esa 9% ga kamaydi. Dastlabki yurak urish tezligi 9% ga kamaydi ($88,8 \pm 14,4$ dan $78,2$ gacha 12,2 martaga), dastlab past arterial bosim darajasi $94,6 \pm 6,4$ gacha ko‘tarildi $98,6 \pm 4,4$ mm Hggacha.

Natijalar. Tadqiqot natijalari ham, klinik holat ham markaziy va intrakardial gemodinamika parametrlari bo‘yicha ijobiy dinamikani namoyish etdi.

Kalit so‘zlar. Peripartal kardiomyopatiya, bromokriptin, yurak etishmovchiligi.

SUMMARY

EFFECT OF BROMOCRIPTINE ON CLINICAL AND HEMODYNAMIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH PERIPARTAL CARDIOMYOPATHY

Kurbanov R.D., Mirzaraximova S.T., Abdullaev T.A., Tsoy I.A., Bekbulatova R.Sh.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Purpose. Evaluation of the effect of bromocriptine on the clinical and hemodynamic parameters in patients with PCMP.

Materials and methods. We examined 98 patients with PCMP who were prescribed the drug bromocriptine 2.5 mg 2 times a day for 30 days. CE, 6MWT, ECG, EchoCG were performed.

The results of the study. According to EchoCG during therapy with bromocriptine, LVEF increased by 12%, LVESD decreased by 9%. The initial heart rate (HR) decreased by 9% (from $88,8 \pm 14,4$ to $78,2 \pm 12,2$ beats per min), the level of initially low arterial pressure (BP) increased to $94,6 \pm 6,4$ up to $98,6 \pm 4,4$ mm Hg

Findings. The results of our study demonstrated positive dynamics both in clinical status and in parameters of central and intracardiac hemodynamics.

Keywords. Peripartal cardiomyopathy, bromocriptine, heart failure.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БРОМОКРИПТИНА НА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Курбанов Р.Д., Мирзарахимова С.Т., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Бекбулатова Р.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Цель исследования. Оценка влияния бромокриптина на клинико-гемодинамические параметры у больных ПКМП.



Материал и методы. Были обследованы 98 пациентов ПКМП, которым назначался препарат бромокриптин 2,5 мг 2 раза в сутки, в течение 30 дней. Были проведены ШОКС, ТШХ, ЭКГ, ЭхоКГ.

Результаты исследования. По данным ЭхоКГ, на фоне терапии с применением бромокриптина увеличилась ФВЛЖ на 12%, уменьшилась КСРЛЖ на 9%. Уменьшилась исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) на 9% (от $88,8 \pm 14,4$ до $78,2 \pm 12,2$ уд/мин), несколько по высылся уровень исходно низкого артериального давления (АД) – $94,6 \pm 6,4$ до $98,6 \pm 4,4$ мм рт.ст.

Выводы. Результаты нашего исследования продемонстрировали положительную динамику как в клиническом статусе, так и в параметрах центральной и внутрисердечной гемодинамики.

Ключевые слова. Перипартальная кардиомиопатия, бромокриптин, сердечная недостаточность.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей экстрагенитальной патологией, отягощающей и осложняющей течение беременности и послеродового периода [1].

Результаты исследований свидетельствуют, что практически у 4% беременных женщин выявляются кардиоваскулярные заболевания, причем даже в экономически развитых странах, уровень материнской летальности вследствие патологии сердца в последние годы имеет тенденцию к возрастанию [2]. Наряду с артериальной гипертонией, врожденными и приобретенными пороками сердца особое место занимают кардиомиопатии (дилатационная, перипартальная, гипертрофическая, рестриктивная), диагностика и лечение которых в период беременности представляет определенные трудности, связанные как с ограничением диагностических возможностей, так и выбором медикаментозного лечения [1].

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) редкая, но потенциально жизнеопасная форма некоронарогенных заболеваний миокарда, развивающаяся в последний триместр беременности или в течение нескольких месяцев после родов [2].

До настоящего времени продолжают изучение патофизиологических механизмов развития заболевания и разработка патогенетической терапии ПКМП. Принципы терапии основаны на синдромальном подходе и включают: лечение СН согласно современным стандартам, антикоагулянтную, антианемическую терапию и т.д. При этом необходимо учитывать срок беременности, а после родов процесс лактации и возможность использования препаратов при этих состояниях. Одним из лекарственных средств, влияющих на патогенетические механизмы ПКМП, является препарат бромокриптин – угнетающий секрецию пролактина за счет связывания с дофаминовыми рецепторами и обладающий плеотропными эффектами [3].

Цель исследования. Оценка влияния бромокриптина на клинико-гемодинамические параметры у больных ПКМП.

Материал и методы исследования. За период с 1998 по 2018 год в отделении некоронарогенных патологий миокарда и сердечной недостаточности РСНПМЦК Узбекистана обследованы 820 больных (594 мужчины и 246 женщин) дилатацион-

ной кардиомиопатией (ДКМП). Динамическое наблюдение, изучение анамнеза и клинико-функциональные проявления, соответствующие критериям рабочей группы по кардиомиопатиям, позволили выставить диагноз ПКМП в 98 (12%) случаях. Для оценки эффективности специфической терапии больным наряду со стандартной терапией назначался препарат бромокриптин 2,5 мг, 2 раза в сутки, в течение 30 дней. Бромокриптин – стимулятор центральных и периферических дофаминовых рецепторов, производное алкалоидов спорыньи. Уменьшает секрецию пролактина и подавляет физиологическую лактацию [4].

Диагноз ДКМП и ПКМП выставлялся в соответствии с действующей классификацией ВОЗ 1995 года и рекомендациями рабочей группы по перипартальной КМП, Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК 2010 года [1].

Помимо оценки клинического состояния больных по ШОКС проводили: 6-минутный прогулочный тест (ТШХ) по больничному коридору, стандартную и суточную регистрацию ЭКГ (Cardiolab Украина), трансторакальную ЭхоКГ (Sanoline Verso pro, Siemens) в полном покое по общепринятой методике с определением объемных и линейных параметров сердца, с вычислением сократительной способности миокарда ЛЖ по методу Teicholz.

Для статистической обработки были использованы пакеты программ MS Excell, Biostatics for Windows 4.03. Была проведена описательная статистика с вычислением среднего арифметического (M), среднеквадратичного (стандартного) отклонений (SD), с приведением процентного соотношения. Значимость различий определяли согласно t-критериям Стьюдента и Манна – Уитни. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В данный фрагмент исследования включены 18 больных. При анализе демографических характеристик отмечено, что возраст больных составил в среднем $28,2 \pm 0,8$ лет (от 19 до 41 года). Клинические проявления СН, в преобладающем большинстве 68% случаев, развивались в течение первых трех месяцев после родов.

Оценка клинического статуса 18 больных с помощью ШОКС показала высокие баллы ($12,4 \pm 1,2$), а длина пройденной дистанции по результатам



ТШХ составила $193,3 \pm 9,8$ метров. В целом клиническое состояние большинства больных при поступлении в стационар расценено как тяжелое, что соответствовало ФК ХСН $3,4 \pm 0,8$ по NYHA.

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики показал умеренную дилатацию левых

отделов сердца: КДРлж – $62,3 \pm 5,15$ см; КСРлж – $51,5 \pm 6,22$ см; ЛП – $38,80 \pm 7,62$ см; с истончением стенок межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ ($0,9 \pm 0,01$ см). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ во всех случаях была ниже 45% и в среднем по группе составила $35,2 \pm 8,7\%$ (табл. 1).

Таблица 1

Динамика клинико-функциональных параметров больных с ПКМП на фоне терапии бромокриптином

Показатели	Исходно	Через 1 месяц	Через 6 месяцев	P1	P2	P3
КДРЛЖ, мм	$62,32 \pm 5,15$	$61,07 \pm 5,64$	$56,85 \pm 6,32$	0,492	0,007	0,042
КСРЛЖ, мм	$51,52 \pm 6,22$	$48,27 \pm 7,27$	$43,23 \pm 8,19$	0,159	0,002	0,059
ЛП, мм	$38,80 \pm 7,62$	$36,93 \pm 6,71$	$34,31 \pm 4,19$	0,444	0,035	0,169
ПЖ, мм	$33,8 \pm 7,08$	$32,14 \pm 7,52$	$30,15 \pm 5,13$	0,5	0,085	0,360
ФВЛЖ, %	$35,20 \pm 8,77$	$41,90 \pm 8,84$	$47,95 \pm 10,94$	0,029	0,000	0,017
6 МПТ, м	$193,3 \pm 9,8$	$286,3 \pm 12,5$	$302,4 \pm 12,1$	0,000	0,000	0,000

Примечание: р1 – уровень достоверности между исходным показателем и через 1 месяц; р2 – между исходным показателем и через 6 месяцев; р3 – между 1-месячным и 6-месячным наблюдением; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР – конечно-систолический размер.

Изучение динамики клинико-функциональных показателей больных в течение 1 и 6 месяцев выявило следующие особенности. В результате терапии сердечной недостаточности, включающей ингибитор АПФ, антагонист альдостерона и бета-блокатор в комбинации с бромокриптином способствовало положительной динамике как в клиническом статусе, так и в параметрах внутрисердечной гемодинамики, которая проявилась через один месяц. Уменьшилась исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) на 9% (от $88,8 \pm 14,4$ до $78,2 \pm 12,2$ уд/мин), несколько повысился уровень исходно низкого артериального давления (АД) с $94,6 \pm 6,4$ до $98,6 \pm 4,4$ мм рт.ст.

По данным ЭхоКГ на фоне терапии с применением бромокриптина увеличилась ФВЛЖ на 12%, уменьшилась КСРЛЖ на 9%, а КДРЛЖ, параметры правого желудочка, межжелудочковая перегородка и задняя стенка ЛЖ существенных изменений не претерпели. Указанные сдвиги демонстрировали умеренную положительную динамику структурных и функциональных показателей сердца.

Шестимесячное наблюдение за больными, принимавшими бромокриптин в течение 4 недель, но продолжавшими прием иАПФ /или сартаны, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона и по необходимости диуретиков, а также сердечных гликозидов, продемонстрировали следующее: при поступлении в стационар 4 больных были вынуждены находиться в положении ортопное, 6 отмечали ночные приступы удушья, а в остальных случаях имелись отеки на нижних конечностях и застойные хрипы в легких, что составило по ШОКС $13,4 \pm 2,4$ балла. Оценка клинического течения на фоне индивидуально подобранной терапии через 6 месяцев выявило

значимое улучшение: эпизодов ночного удушья и застойных явлений по большому и малому кругу кровообращения не отмечено ни в одном случае, баллы по ШОКС снизились на 56% и в целом по группе составило $6,4 \pm 1,4$. Дистанция, преодолеваемая пациентками по результатам ТШХ сравнительно исходных параметров, выросла на 52% (от $193,3 \pm 19,4$ до $386,4 \pm 16,5$ м). Результаты ШОКС и ТШХ продемонстрировали тесную взаимную связь и свидетельствовали об улучшении клинического статуса.

Особого внимания заслуживали изменения внутрисердечной гемодинамики за полугодовой период наблюдения. Так, наблюдалось статистически достоверное уменьшение КСРЛЖ на 16% КДРЛЖ – на 9%. На фоне лечения ФВЛЖ выросла на 36%, что носило высокодостоверный характер. Межжелудочковая перегородка существенных изменений не претерпела.

Улучшение параметров правого желудочка возможно связано с уменьшением гемодинамической нагрузки на левые отделы сердца.

Результаты и обсуждение. ПКМП в классификации Европейской ассоциации кардиологов от 2008 года отнесена к негенетической, несемейной форме ДКМП, хотя имеются исследования, продемонстрировавшие случаи ПКМП при семейной форме ДКМП. Патофизиологические механизмы развития ПКМП продолжают изучаться, и в настоящее время предполагают ряд факторов, способствующих развитию заболевания. К ним могут быть отнесены общеизвестные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение питания, табакокурение) и факторы, связанные с беременностью (возраст старше 30 лет, количество беременностей и родов, препараты,

используемые для стимуляции родовой деятельности) [5].

Накапливаются данные о значении оксидативного стресса – дисбаланса между оксидантной и антиоксидантной системами в патогенезе ПКМП.

Основной целью лечения СН как проявления ПКМП являются улучшение гемодинамического статуса, сведение к минимуму выраженности клинических проявлений и осложнений, а также обеспечение благоприятного исхода. Среди фармакологических препаратов, используемых при лечении собственно СН у пациенток с ПКМП, используются диуретики, инотропные средства, АПФ, бета-блокаторы, антикоагулянты, антиаритмические препараты [2]. Одним из перспективных, однако до конца не изученным фармакологическим препаратом, влияющим на патогенетические механизмы заболевания, является препарат бромокриптин – синтетическое производное спорыньи со свойствами Д2-агониста. Являясь агонистом центральных и периферических допаминэргических рецепторов этот препарат тормозит как физиологическую, так и патологическую гиперсекрецию пролактина, способствуя устранению вредного воздействия субфрагмента пролактина 16 кДа. В ранее проведенных ис-

следованиях было продемонстрировано положительное влияние бромокриптина на уровень АД, сосудистого сопротивления и сывороточного норадреналина. Кроме того, бромокриптин увеличивал ударный объем и уменьшал объем левого желудочка, способствовал предотвращению повреждения сосудов микроциркуляторного русла, замещению фиброзом и как следствие подавление «цепи» патологического ремоделирования миокарда [6]. Результаты нашего исследования продемонстрировали положительную динамику как в клиническом статусе, так и в параметрах центральной и внутрисердечной гемодинамики. Побочные эффекты в виде тромбоэмболических осложнений, как это было описано в ранее проведенных исследованиях, в нашем исследовании не наблюдались.

Ранняя фармакологическая блокада пролактина бромокриптином может устранить вредные воздействия и субфрагмента пролактина-16 кДа, а также способна предотвратить повреждение сосудов микроциркуляторного русла, замещение фиброзом и, как следствие, патологическое ремоделирование миокарда. Благодаря этому улучшается не только сердечная функция, но и клиническое состояние больных ПКМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. 2018 г. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (7). С. 159.
2. Sliva K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on the peripartum cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail. 2010; 12: 767–78.
3. Hilfiker-Kleiner D., Haghikia A., Berliner D. et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. Eur. Heart J. 2017; 38; 2671–9.
4. Бромокриптин: фармакологическое действие, фармакокинетика. Лекарственные препараты в Узбекистане. Справочник Видаль, 2008. 3–450.
5. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., Мирзарахимова С.Т., Марданов Б.У. Послеродовая (перипартальная) кардиомиопатия: некоторые особенности клинической картины и течения заболевания. Кардиология, 2012, №6, стр. 35–39.
6. Arrigo M., Blet A., Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. Eur. Heart J 2017; 38. 2680–2.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ АГ С УЧЕТОМ C-344Т ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ГЕНА CYP11B2

АБДУЛЛАЕВА Г.Ж.¹, ТУРСУНОВА Н.Б.¹, ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А.¹, КАРИМОВ А.М.¹,
АБДУЛЛАЕВ А.А.², АХМЕДОВА М.З.²

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии¹;
Центр передовых технологий², г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯЛИ БЕМОЛЛАРДА ЗОФЕНОПРИЛ МОНОТЕРАПИЯСИНИНГ CYP11B2 ГЕНИ C-344Т ПОЛИМОРФИЗМИНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА КЛИНИК САМАРАДОРЛИГИ.

Абдуллаева Г.Ж.¹, Турсунова Н.Б.¹, Хамидуллаева Г.А.¹, Каримов А.М.¹, Абдуллаев А.А.², Ахмедова М.З.²

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази; Илғор технологиялар маркази, Тошкент. Ўзбекистон

Тадқиқот мақсади. Ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда зофеноприлнинг 12 ҳафтали монотерапиясининг антигипертензив, кардиопротектив самарадорлиги ва клиник хавфсизлигини CYP11B2 гени C-344Т полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ўрганиш.

Материал ва текшириш усуллари. CYP11B2 гени C-344Т полиморфизмини ўрганиш мақсадида ўзбек миллатига мансуб ёши 30 дан 70 гача бўлган 150 нафар АГнинг I–III даражаси бор (ESH/ESC, 2013) беморлар ва 58 нафар соғломлар ПЗР усулида генотипланди ва рестрикция таҳлил қилинди. Зофеноприл монотерапиясининг CYP11B2 гени C-344Т полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда клиник самарадорлиги АГнинг I–II даражаси бор 39 нафар беморда ўрганилди. Даволашдан олдин ва 12 ҳафталик зофеноприл монотерапиясида юрак ичидаги гемодинамикаси параметрлари эхокардиография усулида аниқланди.

Олинган натижалар ва хулоса. Ўзбек миллатига мансуб АГли беморларда CYP11B2 гени C-344Т полиморфизми Т-аллелининг ишончли кенг тарқалганлиги аниқланди. Ирсий генетик моделлар асосида ўзбек миллатига мансуб шахсларда CYP11B2 гени Т-аллелининг АГ ривожланишида мойиллик тенденцияси кўрсатилди. CYP11B2 гени ТТ-генотипининг ташувчи АГли беморларда зофеноприлнинг антигипертензив ва кардиопротектив самарадорлиги чекланганди. Бунда айнан чап қоринча гипертрофияси ва чап қоринча диастолик дисфункцияси CYP11B2 гени C-344Т полиморфизмининг ТТ-генотиби билан боғлиқлиги аниқланди.

Калит сўзлар: артериал гипертония, чап қоринча миокарди массаси, CYP11B2 гени C-344Т полиморфизми, зофеноприл.

SUMMARY

CLINICAL EFFICACY OF ZOFENOPRIL MONOTHERAPY IN ASSOCIATION WITH THE C-344T POLYMORPHISM OF CYP11B2 GENE IN UZBEK HYPERTENSIVE PATIENTS.

Abdullaeva G.J.¹, Tursunova N.B.¹, Khamidullaeva G.A.¹, Karimov A.M.¹, Abdullaev A.A.², Akhmedova M.Z.²

Republican specialized research-practical medical center of cardiology, center for advanced technologies, Tashkent, Republic of Uzbekistan.

The aim of the present study was to evaluate antihypertensive, cardioprotective efficacy and clinical safety of 12-week Zofenopril monotherapy in association with the C-344T polymorphism of CYP11B2 gene in Uzbek hypertensive patients.

Material and methods: In order to study prevalence of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene there were selected 150 Uzbek hypertensive patients with Stage I–III of arterial hypertension (ESH/ESC, 2013), as well as 58 healthy Uzbeks in age from 30 to 70 years. The clinical efficacy of 12-week zofenopril monotherapy in association with the C-344T polymorphism of CYP11B2 gene was studied in 39 ethnic Uzbek patients with untreated AH of Grade 1 and 2 (ESH/ESC, 2013). M- and B-mode echocardiographic examination was performed. Genotyping of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene was determined by allele-specific oligonucleotide hybridization after PCR amplification and restriction digestion.

Results and conclusion. The significant accumulation of T-allele of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene among Uzbek hypertensive patients was revealed. On the basis of genetic models of study there was found tendency to associative link of T-allele of C-344T polymorphism of CYP11B2 gene with AH in Uzbeks. There was association of intensity of LVH and LVDD with carrying of TT-genotype. Results of our study showed that carrying of TT-genotype of CYP11B2 gene limited antihypertensive and cardioprotective efficacy of Zofenopril.

Key words: arterial hypertension, left ventricular mass, C-344T polymorphism of CYP11B2 gene, Zofenopril.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С УЧЕТОМ C-344Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP11B2

Абдуллаева Г.Ж.¹, Турсунова Н.Б.¹ Хамидуллаева Г.А.¹, Каримов А.М.¹, Абдуллаев А.А.², Ахмедова М.З.².

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии;

²Центр передовых технологий, г. Ташкент. Узбекистан

Цель исследования. Изучить антигипертензивную, кардиопротективную эффективность и клиническую безопасность 12-недельной монотерапии зофеноприлом с учетом C-344Т полиморфного маркера гена CYP11B2 у больных АГ узбекской национальности.

Материал и методы. С целью изучения распространенности C-344Т полиморфного маркера гена CYP11B2 были обследованы 150 больных АГ I–III степени по классификации (ESH/ESC, 2013) узбекской национальности, а также 58 здоровых узбеков в возрасте от 30 до 70 лет. Клиническая эффективность монотерапии зофеноприлом с учетом C-344Т полиморфного маркера гена CYP11B2 была изучена у 39 больных I–II степени по классификации (ESH/ESC, 2013). Исходно и в динамике на фоне 12-недельной монотерапии зофеноприлом изучали параметры внутрисердечной гемодинамики методом эхокардиографии. Изучение C-344Т полиморфизма гена CYP11B2 проводилось путем амплификации соответствующих участков гена методом ПЦР с использованием соответствующих праймеров и последующим рестрикционным анализом.

Полученные результаты и заключение. Таким образом, выявлено достоверно большее накопление T-аллеля C-344Т полиморфного маркера гена CYP11B2 среди больных АГ узбекской национальности. На основании генетических моделей наследования была выявлена тенденция к ассоциативной связи T-аллеля C-344Т полиморфизма гена CYP11B2 с АГ у лиц узбекской национальности. Носительство TT-генотипа гена CYP11B2 лимитирует антигипертензивную и кардиопротективную эффективность зофеноприла у больных АГ. При этом выраженность ГЛЖ и ДДЛЖ ассоциировалась с носительством TT-генотипа гена CYP11B2.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, масса миокарда левого желудочка, C-344Т полиморфизм гена CYP11B2, зофеноприл.

Изучение механизмов артериальной гипертензии (АГ) актуально ввиду широкого распространения этого заболевания, являющегося одной из главных причин нетрудоспособности и смертности среди населения Земли. Разработанные в последние десятилетия методы позволили перейти от эмпирического описания к выяснению глубоких генетических и биохимических причин, лежащих в основе гипертонической болезни, а также к пониманию того, что спектр этих причин многообразен. Генетические факторы вносят существенный вклад в регуляцию артериального давления (АД): считается, что 30–60% наблюдаемых вариаций в АД определяются генотипом. Генетические факторы не только играют интегральную роль в развитии АГ, но и оказывают влияние на ответ при фармакотерапии. Кроме того, доказана многогранная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в формировании АГ. Как известно, альдостерон контролирует баланс натрия в организме и объем циркулирующей крови и таким образом принимает участие в регуляции АД. Он стимулирует синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в сердце и сосудах через активацию локальных рецепторов минералокортикоидов [1]. Наличие рецепторов альдостерона на крупных артериях, особенно в аорте [2] и эндогенного синтеза альдостерона в сосудах [3, 4] пред-

полагает, что альдостерон играет роль в регуляции структуры и функции не только сердца, но и крупных артерий [5], приводя к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов, нарушению сосудистого матрикса и дисфункции эндотелия [6, 7]. В связи с чем изучение C-344Т полиморфизма гена альдостерон-синтазы (CYP11B2), как гена-кандидата АГ, особенно в фармакогенетическом аспекте, весьма актуально.

В течение последних 30 лет синтезирован и клинически испытан ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), содержащий SH-группу – зофеноприл, имеющий ряд отличительных характеристик по сравнению с предшественником каптоприлом. Зофеноприл кальция высоколипофильный иАПФ, который превращается в свою активную форму – зофеноприлат как в сыворотке крови, так и в различных тканях. Это важное отличие зофеноприла от других пролекарств, таких как рамиприл, эналаприл, которые в значительной степени активизируются только в сыворотке крови и почках. Зофеноприл, как и другие представители данного класса, ингибирует АПФ в плазме и тканях, а также препятствует деградации брадикинина, с чем связывают сосудистые и почечные эффекты препарата. Вариабельность ответа индивидуумов на прием лекарственных препаратов, обусловленная генетическими

различиями между представителями разных популяций, очень распространена и является частью важной клинической проблемы [8]. Важнейший принцип молекулярной медицины состоит в том, чтобы медикаментозное лечение подбиралось строго индивидуально, учитывая особенности генома больного. Эту проблему призвана решить персонализированная терапия – ведущий раздел молекулярной медицины.

Цель исследования. Изучение антигипертензивной, кардиопротективной эффективности и клинической безопасности 12-недельной монотерапии зофеноприлом с учетом C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 у больных АГ узбекской национальности.

Материал и методы. С целью изучения распространенности C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 были обследованы 150 больных АГ I–III степени по классификации (ESH/ESC, 2013), узбекской национальности, а также 58 здоровых узбеков в возрасте от 30 до 70 лет.

Клиническая эффективность монотерапии зофеноприлом с учетом C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 была изучена у 39 больных I–II степени по классификации (ESH/ESC, 2013), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (средний возраст $44,5 \pm 9,9$ года, средняя длительность АГ – $4,3 \pm 4,4$ лет). За неделю до обследования больным отменялись гипотензивные препараты, при подъемах АД рекомендовали каптоприл 25 мг или коринфар 10 мг. В последующем больным назначали зофеноприл (Зокардис, «Берлин-Хеми») в среднесуточной дозе $32,7 \pm 18,1$ мг/сут. Терапия продолжалась в течение трех месяцев. За критерий хорошей гипотензивной эффективности препарата было принято достижение целевого уровня АД ниже 140/90 мм рт. ст., а также снижение артериального давления (АД) среднего (АДср) более чем на 10%. Пациенты после молекулярно-генетического анализа были распределены на две подгруппы: 1 подгруппа – носители ТТ-генотипа гена CYP11B2 ($n = 10$) и 2 подгруппа – носители ТС+СС- генотипов этого же гена ($n = 29$). Носители ТС- и СС-генотипов были объединены в одну группу ТС+СС, в связи с малочисленностью больных – носителей СС- генотипа.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ЭхоКГ в М- и В-режимах [Sahn D.J., Demaria A., 1987] на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия). Наличие ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >115 г/м для мужчин и >95

г/м для женщин (ЕОК/ЕОГ, 2013). Диастолическая функция сердца оценивалась по следующим доплер-ЭхоКГ, индексам: пиковые скорости раннего (PE) и предсердного (PA) наполнения и их соотношение (PE/PA). Также изучали такие параметры, как фаза изоволюмической релаксации (ФИР) и фаза изометрического наполнения (ФИН).

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 («Лаборатория ИзоГен»). Изучение C-344T полиморфизма гена CYP11B2 проводилось путем амплификации соответствующих участков генов методом ПЦР с использованием специфических праймеров [9].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ из пакета Microsoft Office Excel-2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты. Среди больных АГ распределение генотипов C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 было следующим: ТТ-генотип выявлен у 58 больных (38,7%), ТС-генотип – у 68 (45,3%), СС-генотип – у 24 (16%), $p = 0,000$, $\chi^2 = 31,9$. При этом Т-аллель выявлен в 184 случаях (61,3%), С-аллель – 116 (38,7%), $p = 0,000$, $\chi^2 = 29,9$. Анализ полученных результатов указывает на преобладание СТ-гетерозигот и Т-аллеля C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 у больных, страдающих АГ (табл. 1).

В группе здоровых лиц подобного рода анализ в распределении генотипов C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 выявил также высокую частоту ТС-гетерозигот у 30 человек (51,7%) и почти равномерное распределение гомозиготных форм: ТТ-генотип – у 15 человек (25,8%), СС-генотип – у 13 (22,4%), $p = 0,000$, $\chi^2 = 13,4$. Следует отметить, что в отличие от больных АГ распространенность аллелей C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 среди здоровых лиц также была одинаковой: Т-аллель был отмечен у 60 (51,7%), С-аллель – у 56 (48,3%), $p = 0,69$, $\chi^2 = 0,15$. Вышеописанные данные у контролей и у больных АГ соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди – Вайнбергу.

Таким образом, выявлено достоверно большее накопление Т-аллеля C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 среди больных АГ узбекской национальности. На основании генетических моделей наследования была выявлена тенденция к ассоциативной связи Т-аллеля C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 с АГ у лиц узбекской национальности (см. табл. 1).

Результаты статистического анализа генотипов и аллелей C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2

Модель наследования	Аллели, Генотипы	Контроли n = 150	Случаи n = 58	χ^2	p	OR	
						знач.	95%CI
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df = 1)	Аллель Т	0,613	0,565	3,19	0,07	1,48	0,96–2,28
	Аллель С	0,387	0,435			0,68	0,44–1,04
Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df = 2)	Генотип ТТ	0,387	0,259	3,28	0,19	1,81	0,92–3,54
	Генотип ТС	0,453	0,517			0,77	0,42–1,42
	Генотип СС	0,160	0,224			0,66	0,31–1,40
Аддитивная модель наследования (тест Кохрана Армитаджа для линейных трендов, $\chi_1 = [0,1,2]$, df = 1)	Генотип ТТ	0,387	0,259	3,10	0,08	1,81	0,92–3,54
	Генотип ТС	0,453	0,517			1,33	0,42–1,42
	Генотип СС	0,160	0,224			0,88	0,31–1,4

В целом по группе больных, прошедших монотерапию зофеноприлом, средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составили $147,9 \pm 10,6$ мм рт. ст. и $94,9 \pm 5,4$ мм рт. ст. соответственно, при этом по указанным показателям группы больных с разными генотипами были сопоставимы (табл. 2).

В процессе лечения показана высокая антигипертензивная эффективность зофеноприла в целом по группе больных с преимуществом у больных-носителей ТС+СС-генотипов гена CYP11B2 (табл. 3). Положительная гипотензивная эффективность в целом по группе составила 89,7% случаев, у больных с ТТ-генотипом C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 – 90%, с ТС+СС-генотипами – 89,7%. Целевые уровни АД по САД были достигнуты в целом в 87,2% случа-

ев, у больных с ТТ-генотипом гена CYP11B2 – в 60%, с ТС+СС-генотипами – 96,6% ($\chi^2 = 8,889$, df = 1, p = 0,003). При этом следует отметить, что достоверно больше больных достигли целевого САД среди носителей ТС+СС-генотипов. В отношении ДАД эти значения составили: 82,1, 70, 86,2% случаев. Одновременное достижение целевых значений САД и ДАД было отмечено у 79,5% больных в целом по группе; у больных с ТТ-генотипом гена CYP11B2 – у 70% больных, с ТС+СС-генотипами – у 86,2% больных, при этом не было выявлено достоверной разницы по подгруппам больных. Однако, все-таки прослеживалась тенденция к лучшему гипотензивному ответу по достижению целевого уровня ДАД и одновременно САД и ДАД у носителей ТС+СС-генотипов гена CYP11B2.

Таблица 2

Клиническая характеристика больных АГ, прошедших трехмесячную терапию зофеноприлом с учетом C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2

Показатели	В целом N = 39	ТТ N = 10	P	ТС+СС N = 29
Ср.возраст (лет)	$44,5 \pm 9,9$	$46,8 \pm 9,82$	НД	$43,7 \pm 10,0$
Длительность АГ(годы)	$4,3 \pm 4,4$	$6,6 \pm 6,13$	НД	$3,5 \pm 3,4$
САД (мм рт.ст.)	$147,9 \pm 10,6$	$152 \pm 11,35$	НД	$146,6 \pm 10,1$
ДАД (мм рт.ст.)	$94,9 \pm 5,4$	$96 \pm 5,16$	НД	$94,5 \pm 5,6$
АД ср (мм рт.ст.)	$112,6 \pm 6,9$	$114,7 \pm 7,06$	НД	$111,8 \pm 6,9$
ИМТ (кг/м ²)	$29,6 \pm 4,3$	$29,8 \pm 2,93$	НД	$29,5 \pm 4,7$
ГЛЖ	26 (66,7%)	8 (80%)	НД	18 (62,1%)
РЕ/РА < 1,0	19 (48,7%)	6 (60%)	НД	13 (44,8%)

Примечание: p – достоверность различий между подгруппами.

Антигипертензивная эффективность трехмесячной терапии зофеноприлом с учетом С-344Т полиморфного маркера гена СYP11В2

Показатели	В целом N = 39	ТТ N = 10°	Р	ТС+СС N = 29
САД	$147,9 \pm 10,6$ $122,1 \pm 10,6^*$	$152 \pm 13,36$ $128 \pm 13,17^*$	НД	$146,6 \pm 10,1$ $120 \pm 8,9^*$
ДАД	$94,9 \pm 5,4$ $79,5 \pm 7,9^*$	$96 \pm 5,16$ $83 \pm 8,23^*$	НД	$94,5 \pm 5,6$ $78,3 \pm 7,6^*$
Адср	$112,6 \pm 6,9$ $93,7 \pm 8,5^*$	$114,7 \pm 7,06$ $98 \pm 9,58^*$	НД	$111,8 \pm 6,9$ $92,2 \pm 7,7^*$
Δ% САД	$-17,4 \pm 5,6$	$-15,8 \pm 6,9$	НД	$-18,0 \pm 5,6$
Δ% ДАД	$-16,2 \pm 7,2$	$-13,6 \pm 6,9$	НД	$-17,1 \pm 7,1$
Δ% Адср	$-16,7 \pm 6,0$	$-14,6 \pm 5,9$	НД	$-17,5 \pm 6,0$
Достижение целевых значений				
САД	34 (87,2%)	6 (60%) [^]	[^]	28 (96,6%) [^]
ДАД	32 (82,1%)	7 (70%)	НД	25 (86,2%)
САД и ДАД	31 (79,5%)	6 (60%)	НД	25 (86,2%)

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2.* – $p < 0,001$ достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения. ° – с учетом малочисленности подгрупп расчеты проведены с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. 3. [^] – $\chi^2 = 8,889$, $df = 1$, $p = 0,003$ – достоверность различий между группами. 4. Р – достоверность различий исходных показателей между группами.

Следует отметить, что по некоторым исходным показателям параметров центральной гемодинамики подгруппы больных АГ с ТТ-генотипом и СС-генотипом С-344Т полиморфного маркера гена СYP11В2 достоверно различались (табл. 4). Так, толщина МЖП была значительно выше у больных носителей ТТ-генотипа гена СYP11В2 по сравнению с больными носителями ТС+СС-генотипов ($1,16 \pm 0,19$ см против $1,03 \pm 0,12$ см соответственно, $p < 0,02$). Выраженность ГЛЖ и ДДЛЖ также ассоциировалась с носительством ТТ-генотипа гена СYP11В2 по сравнению с носителями СС-генотипа, при этом ИММЛЖ составил $133,2 \pm 32,2$ г/м² у носителей ТТ-генотипа против $118,1 \pm 23,8$ г/м² у носителей ТС+СС-генотипов ($p > 0,05$); показатель ФИР составил $0,127 \pm 0,02$ сек против $0,110 \pm 0,02$ сек соответственно, $p < 0,05$.

Изучение динамики морфофункциональных параметров левого желудочка на фоне проводимой терапии зофеноприлом с учетом С-344Т полиморфного маркера гена СYP11В2 (см. табл. 4) показало, что в целом по группе наблюдалась

положительная динамика в уменьшении толщины стенок гипертрофированного ЛЖ. Отмеченное выше сопровождалось уменьшением массы миокарда гипертрофированного ЛЖ, при этом степень снижения ИММЛЖ была несколько меньше и составила $6,8 \pm 9,2\%$ в подгруппе больных с ТТ-генотипом гена СYP11В2 в сравнении с подгруппой больных с ТС+СС-генотипами: $8,01 \pm 7,0$ ($p > 0,05$). Следует отметить, что только при носительстве ТС+СС-генотипов гена СYP11В2 отмечено достоверное снижение показателя ИММЛЖ, так в подгруппе больных с ТС+СС-генотипами этот показатель составил: до лечения – $118,1 \pm 23,8$ г/м² после лечения – $108,8 \pm 24,0$ г/м² ($p < 0,001$). Значительное снижение ММЛЖ в целом по группе и у носителей ТС+СС-генотипов гена СYP11В2 в процессе проводимой терапии зофеноприлом ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ. Следует отметить, что только у носителей ТС+СС-генотипов отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ: до лечения – $0,62 \pm 0,08$ мл/г, после лечения – $0,66 \pm 0,09$ мл/г ($p < 0,02$).

Таблица 4

Динамика параметров центральной гемодинамики на фоне трехмесячной терапии зофеноприлом с учетом С-344Т полиморфного маркера гена СYP11В2

Показатели	В целом N = 39	ТТ N = 10°	Р	ТС+СС N = 29
ТМЖП (см)	$1,07 \pm 0,15$ $1,02 \pm 0,14$	$1,16 \pm 0,19$ $1,1 \pm 0,15^{\wedge}$	0,016	$1,03 \pm 0,12$ $0,99 \pm 0,12^*$
ТЗСЛЖ (см)	$0,88 \pm 0,09$ $0,84 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,08$ $0,84 \pm 0,08^{\wedge}$	НД	$0,88 \pm 0,10$ $0,84 \pm 0,08^*$



КДО/ММЛЖ (мл/г)	$0,61 \pm 0,08$ $0,65 \pm 0,09^*$	$0,57 \pm 0,09$ $0,63 \pm 0,09$	НД	$0,62 \pm 0,08$ $0,66 \pm 0,09^*$
КДР (см)	$5,4 \pm 0,4$ $5,4 \pm 0,4$	$5,54 \pm 0,42$ $5,63 \pm 0,41$	НД	$5,4 \pm 0,41$ $5,3 \pm 0,42$
КСР (см)	$0,33 \pm 0,3$ $0,35 \pm 0,3$	$3,36 \pm 0,32$ $3,49 \pm 0,4$	НД	$3,3 \pm 0,34$ $3,3 \pm 0,26$
ФВ (%)	$68,3 \pm 6,2$ $67,6 \pm 3,8$	$69,2 \pm 3,3$ $67,5 \pm 5,06$	НД	$68,0 \pm 6,9$ $67,6 \pm 3,4$
РЕ/РА	$1,01 \pm 0,3$ $1,04 \pm 0,3$	$0,98 \pm 0,36$ $0,97 \pm 0,31$	НД	$1,06 \pm 0,28$ $1,06 \pm 0,28$
ФИР (сек)	$0,115 \pm 0,02$ $0,109 \pm 0,02^*$	$0,127 \pm 0,02$ $0,123 \pm 0,03$	0,026	$0,110 \pm 0,02$ $0,105 \pm 0,02$
ФИН (сек)	$0,111 \pm 0,02$ $0,108 \pm 0,02$	$0,120 \pm 0,02$ $0,112 \pm 0,02$	НД	$0,108 \pm 0,02$ $0,107 \pm 0,02$
ММЛЖ (г)	$242,5 \pm 59,2$ $225,1 \pm 55,9^*$	$270,1 \pm 76,9$ $255,2 \pm 61,95$	НД	$233,0 \pm 49,9$ $214,8 \pm 50,8^*$
ИММЛЖ (г/м ²)	$122,0 \pm 26,6$ $113,2 \pm 24,9^*$	$133,2 \pm 32,2$ $125,77 \pm 24,5$	НД	$118,1 \pm 23,8$ $108,8 \pm 24,0^*$
$\Delta\%$ ИММЛЖ	$-7,01 \pm 8,6$	$-6,8 \pm 9,2$	НД	$-8,01 \pm 7,0$

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения. 2. [^] – $p < 0,05$; * – $p < 0,02$; ^{*} – $p < 0,001$ достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения. [°] – с учетом малочисленности подгрупп расчеты проведены с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. 3. P – достоверность различий исходных показателей между группами.

Столь положительная динамика ММЛЖ в процессе проводимой терапии в целом по группе сопровождалась улучшением диастолической функции сердца, на что указывала значительная положительная динамика ФИР: до лечения – $0,115 \pm 0,02$ сек, после лечения – $0,109 \pm 0,02$ сек ($p < 0,001$).

Таким образом, анализ в подгруппах с разным носительством С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 выявил преимущества антигипертензивной и кардиопротективной эффективности терапии зофеноприлом у больных носителей ТС+СС генотипов гена СYP11B2 по сравнению с носителями ТТ-генотипа. При этом выраженность ГЛЖ и ДДЛЖ ассоциировалась с носительством ТТ-генотипа гена СYP11B2.

Обсуждение. Анализ распространенности С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 показал достоверно большее накопление Т-аллеля гена СYP11B2 среди больных АГ узбекской национальности. На основании генетических моделей наследования была выявлена тенденция к ассоциативной связи Т-аллеля С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 с АГ у лиц узбекской национальности. Преобладание ТС-генотипа и Т-аллеля С-344Т полиморфного маркера гена СYP11B2 у больных АГ узбекской национальности соответствовало таковому у европеоидов [10–13], отличаясь от японской популяции с накоплением ТТ-гомозигот при отсутствии СС-гомозигот [14, 15] и южно-африканцев с существенным преимуществом в носительстве ТТ-генотипа и Т-аллеля

[16]. Анализ проведенных ранее исследований показал ассоциацию С-344Т полиморфизма гена СYP11B2 с АГ и позитивную корреляцию с уровнем альдостерона плазмы. Так, по данным [17], распространенность С-344Т аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц, и С-344Т-аллель ассоциировался с АГ. Это подтверждается в работе и других авторов [18, 19], где показано большое накопление С-344Т-аллеля у гипертоников, и носители этого аллеля имели большую экскрецию альдостерона по сравнению с СС-гомозиготами. По результатам исследования [20] С-344Т-аллель является генетическим маркером для низкорениновой гипертонии у японцев. В исследовании Ohasama Study преобладала частота С-344Т-аллеля, а при СМАД достоверных различий между генотипами не было, но СС-генотип ассоциировался со снижением ночного АД у пожилых мужчин [21]. В работе Г.В. Асадуллиной [22] частота С-344Т-аллеля была выше у больных гипертоников по сравнению со здоровыми лицами, а носители ТТ-генотипа имели более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка. В нашем исследовании показана негативная роль Т-аллеля в развитии АГ и ТТ-генотипа гена СYP11B2 в процессе ремоделирования сердца у больных АГ узбекской национальности, что подтверждается литературными данными. Так, было выявлено достоверно большее накопление Т-аллеля С-344Т полиморфизма гена СYP11B2 среди больных АГ узбекской национальности, а также выражен-

ность ГЛЖ и ДДЛЖ ассоциировалась с носительством ТТ-генотипа гена CYP11B2.

Органопротективная эффективность антигипертензивного препарата особенно необходима при лечении АГ с поражением органов-мишеней для достижения одной из основных целей антигипертензивной терапии – предупреждения поражения органов-мишеней и снижения сердечно-сосудистого риска. Одним из основных отличий зофеноприла является его высокая липофильность и высокая аффинность к АПФ, которая способствует быстрому, полному проникновению и накоплению препарата в тканях, максимальному ингибированию тканевого АПФ. С этим связывают такие плейотропные эффекты зофеноприла, как кардиопротекция, предотвращение эндотелиальной дисфункции, антиишемическую, противовоспалительную и антиатерогенную эффективность, способствование ангиогенезу и обратному развитию апоптоза. А наличие SH-группы дает возможность снижать оксидативный стресс, связывать свободные радикалы, увеличивать выработку оксида азота – NO, оказывать антиатерогенный эффект, в результате чего повышается коронарный кровоток и уменьшается ишемия, что позволяет характеризовать зофеноприл как антигипертензивный препарат со свойствами кардиопротектора [23].

В настоящей работе была изучена антигипертензивная, антиремоделлирующая эффективность и клиническая безопасность 12-недельной моно-

терапии зофеноприлом с учетом C-344T полиморфизма гена CYP11B2 у больных АГ. К сожалению, нам не удалось сравнить полученные нами фармакогенетические особенности зофеноприла с литературными данными, в связи с их отсутствием. Однако, в целом по группе была продемонстрирована высокая антигипертензивная и кардиопротективная эффективность монотерапии зофеноприлом у больных АГ, что также подтверждается в серии контролируемых исследований SMILE [24, 25]. В проведенном нами исследовании эффективности зофеноприла с учетом C-344T полиморфизма гена CYP11B2 было показано, что носительство ТТ-генотипа гена CYP11B2 лимитирует антигипертензивную и кардиопротективную эффективность зофеноприла у больных АГ.

Заключение. Таким образом, выявлено достоверно большее накопление Т-аллеля C-344T полиморфного маркера гена CYP11B2 среди больных АГ узбекской национальности. На основании генетических моделей наследования была выявлена тенденция к ассоциативной связи Т-аллеля C-344T полиморфизма гена CYP11B2 с АГ у лиц узбекской национальности. Носительство ТТ-генотипа гена CYP11B2 лимитирует антигипертензивную и кардиопротективную эффективность зофеноприла у больных АГ. При этом выраженность ГЛЖ и ДДЛЖ ассоциировалась с носительством ТТ-генотипа гена CYP11B2.

ЛИТЕРАТУРА

- White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. // *N. Engl. Med.* – 1994. – №331. – P. 250–258.
- Lombes M., Oblin M.E., Gasc J.M., Baulieu E.E. et al. Immunohistochemical and biochemical evidence of a cardiovascular mineralocorticoid receptor. // *Circ. Res.* – 1992. №71. – P. 503–510.
- Hatakeyama H., Miyamori I., Fujita T., Takeda R., Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – №269. – P. 24316–24320.
- Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T., Hatakeyama H., Inaba S. et al. Regulation of aldosterone in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – №81. – P. 2797–2800.
- Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Guarda E., Zhou G., Sriram K. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. // *Basic. Res. Cardiol.* – 1993. – №88(suppl 1). – P. 107–124.
- Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. // *Circulation.* – 1991. – №83. – P. 1849–1865.
- Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. et al. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. // *Hypertension.* – 1995. – №25. – P. 170–173.
- Mahlknecht U., Voelter-Mahlknecht S. Pharmacogenomics: questions and concerns // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – №21(7). – P. 1041–1047.
- Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш. и соавт. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии // ИПАК Шарк, 2009. – 272 с.
- Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension // *Hypertension.* – 1998. – №32. – P. 198–204.
- Kupari M., Hautanen A., Lankinen L., Koskinen P. et al. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.* – 1998. – №97. – P. 569–575.



12. Russo P., Siani A., Venezia A., Iacone R., Russo O., Barba G. et al. Interaction between the C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and age in the regulation of blood pressure and plasma aldosterone levels: cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study // *J. Hypertens.* – 2002. – №20. – P. 1785–1792.
13. Paillard F., Chansel D., Brand E., Benetos A., Thomas F. et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population// *Hypertension.* – 1999. – №34. – P. 423–429.
14. Matsubara M., Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Omori F., Fujiwara T., Suzuki M. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2)C-344T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study // *J. Hypertens.* – 2001. – №19. – P. 2179–2184.
15. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese // *Hypertension.* – 1999. – №33 (part 2). – P. 266–270.
16. Tiago A.D., Badenhorst D., Skudicky D., Woodiwiss A.J., Candy G.P. et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – №54. – P. 584–589.
17. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. // *Hypertension.* – 1998. – №32. – P. 198–204.
18. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. // *Hypertension.* – 1999. – №33. – P. 703–707.
19. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR. et al. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation.* – 1999; 99: 2225–60.
20. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. // *Hypertension.* – 1999. – №33(part 2). – P. 266–270.
21. Matsubara M., Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Omori F., Fujiwara T., Suzuki M. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2)C-344T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study. // *J. Hypertens.* – 2001. – №19. – P. 2179–2184.
22. Асадуллина Г.В., Туктарова И.А., Мустафина О.Е., Хуснутдинова Э.К. Связь полиморфного маркера -344Т/С гена альдостерон-синтетазы с эссенциальной гипертензией. // *Молекулярная биология.* – 2002. – №36(5). – С. 805–806.
23. Ambrosioni E. Defining the role of zofenopril in the management of hypertension and ischemic heart disorders// *American Journal of Cardiovascular Drugs.* – 2007. – №7. – P. 17–24.
24. Киякбаев Г. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента при инфаркте миокарда: итоги исследовательского проекта SMILE // *Врач.* – 2012. – №7. – С. 12–17.
25. Borghi C., Ambrosioni E. On behalf of the SMILE Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) ISCHEMIA study // *Am. Heart. J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 445, e 7–14.

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-3 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

НИЗАМОВ У.И., ШЕК А.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ҲАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА МАТРИКСЛИ 3-МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗАЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИ АРТЕРИАЛ ДЕВОР ҚАТТИҚЛИГИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Низамов У.И., Шек А.Б.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази., Тошкент. Ўзбекистон

Ҳозирги вақтда ирсий касалликларнинг генетик асослари аниқланган ва улар матриксли оқсиллар метаболизмидаги ўзгариш билан намоён бўлади ва натижада артерия девори қаттиқлигининг ошишига олиб келади. Матрикси металлопротеиназалар (ММП) тўқималарнинг физиологик ремоделлашда муҳим рол ўйнайди ва 3-ММП улар ичида артериал деворни ремоделлаш учун энг муҳимидир, чунки экстрацеллюляр матриксли оқсилларининг деградациясига боғлиқ равишда томир деворидаги таркибий ўзгаришлар ривожланишига ёрдам беради, айниқса коронар атеросклероз билан оғриган беморларда.

Текширув мақсади: юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган беморларда 3-ММП 5А ва 6А аллелларининг полиморфизмини ва уларнинг артериал девор қаттиқлигига таъсирини ўрганиш.

Текширув материали ва усуллари. Текширув 2015–2018 йй. ичида «Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази» ДК юрак ишемик касаллиги лабораторияси асосида сурункали юрак ишемик касаллиги билан оғриган 55 ёш ва ундан катта ёшдаги 100 бемор (51 эркак ва 49 аёл) орасида ўтказилди. Марказий гемодинамиканинг (ГД) параметрлари ва қон томир деворининг қаттиқлиги SphygmoCor аппаратининг (AtCor MEDICAL Pty Ltd, Австралия) автоматлаштирилган тизими ёрдамида аниқланди. «Diatom™ DNA Prep 200: Isogene RUS» тўплами ёрдамида ДНК изоляцияси тўлиқ қондан қилинган.

Текширув натижалари. Беморларда марказий ГД кўрсаткичларини мСҚБ, мПБ, А1х ва АА ни баҳалаганда улар юқори қийматлари қайд этилди. Шу билан бирга, фарқлар ишонарли равишда 5А-аллелининг ташувчилари ва ташувчилар бўлмаганлар ўртасида мСҚБ ($p = 0,007$), мПБ ($p = 0,042$) аниқланди. ПТТ ва А1х кўрсаткичлар 3-ММП генотипини ташиш туридан қатъий назар, ошган эди. ППТ умумий когортада ($p = 0,0015$), шунингдек, 5А-аллели ташувчилар ва ташувчилар бўлмаган эркак ($p = 0,0017$) ва аёл ($p = 0,0013$) ўртасида сезиларли фарқ аниқланди.

Хулоса. Бизнинг текширувимизда олинган натижаларга кўра ММП генининг ўзгариш вариациялари ЮИК учун кучли потенциал генетик омилдир, айниқса 6А/6А 3-ММП генотипи (5А-аллелини ташувчилари бўлмаган) максимал даражада аортал девор қаттиқлигининг кучайганлигини кўрсатади. Ушбу гипотезани янада синаб кўриш учун, катта беморларга эга бўлган кўшимча генетик ва эпидемиологик текширувлар олиб борилиши керак.

Калит сўзлар: ирсий касалликларнинг генетик асослари, аортал девор қаттиқлигининг.

SUMMARY

POLYMORPHISMS OF MATRIX METALLOPROTEINASES-3 AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Nizamov U.I., Shek A.B.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan

At present, the genetic basis of hereditary disorders has been determined, which are manifested by a change in the metabolism of matrix proteins, that leads to an increase in arterial wall stiffness. Matrix metalloproteinases (MMP) play a key role in the physiological remodeling of tissues and MMP-3 is particularly important for the remodeling of the arterial wall, as it potentially contributes to the development of structural changes in the vessel wall due to the degradation of extracellular matrix proteins, especially in patients with coronary atherosclerosis.

Purpose of the study: study of polymorphism of MMP-3 5A and 6A alleles in patients with ischemic heart disease (IHD) and their effect on arterial wall stiffness.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the laboratory of ischemic heart disease of the Republican Specialized Scientific Medical Center for Cardiology for the period 2015–2018 among 100 patients (51 men and 49 women) aged 55 years and older with stable ischemic heart disease. The parameters



of central hemodynamics (HD) and arterial wall stiffness were estimated using the automated system of the SphygmoCor (AtCor MEDICAL Pty Ltd, Australia). DNA isolation was made from whole blood using the «Diatom™ DNA Prep 200: Isogene RUS» kit.

Results of the study. When evaluating the parameters of the central HD, patients had elevated values of cSBD, cPP, Alx and AA. However, the differences were significant in terms of such parameters as cSBP ($p = 0,007$), cPP ($p = 0,042$) between carriers and non-carriers of the 5A allele, respectively. The values of PWV and Alx corresponded to increased, regardless of the type of carriage of the genotype MMP-3. A significant difference was noted in PWV both in the general cohort ($p = 0,0015$), and when comparing this indicator in carriers and non-carriers 5A allele in men ($p = 0,0017$) and women ($p = 0,0013$).

Conclusion. In our study, the data obtained indicate that variations of the MMP gene are strong potential genetic factors for IHD and increased arterial wall stiffness, the severity of which is maximal at 6A/6A MMP-3 genotype (non-carriers of 5A allele). Further study of this hypothesis requires additional genetic epidemiological studies with a large number of patients.

Key words: the genetic basis of hereditary disorders, ischemic heart disease, arterial wall stiffness.

РЕЗЮМЕ

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-3 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Низамов У.И., Шек А.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан

В настоящее время определена генетическая основа наследственных нарушений, проявляющихся изменением метаболизма матричных белков и, как следствие, повышением артериальной жесткости. Матричные металлопротеиназы (ММП) играют ключевую роль в физиологическом ремоделировании тканей, и ММП-3 особенно важна для ремоделирования артериальной стенки, так как она потенциально способствует развитию структурных изменений в стенке сосуда за счет деградации белков экстрацеллюлярного матрикса, особенно у больных с коронарным атеросклерозом.

Цель исследования. Изучение полиморфизма ММП-3 5A- и 6A-аллелей у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и их влияние на жесткость артериальной стенки.

Материал и методы исследования. Исследование проведено на базе лаборатории ишемической болезни сердца ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии» за период 2015–2018 гг. среди 100 пациентов (51 мужчина и 49 женщин) в возрасте от 55 лет и старше, с хронической ишемической болезнью сердца. Параметры центральной гемодинамики (ГД) и жесткости сосудистой стенки оценивались при помощи автоматизированной системы аппарата SphygmoCor (AtCor MEDICAL Pty Ltd, Австралия). Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200: Isogene RUS» согласно стандартному протоколу фирмы производителя.

Результаты исследования. При оценке параметров центральной ГД у пациентов отмечались повышенные значения цСАД, цГД, Alx и AA. Однако, различия носили достоверный характер по таким показателям, как цСАД ($p = 0,007$), цГД ($p = 0,042$) между носителями и неносителями 5A-аллели соответственно. Значения СГВ и Alx соответствовали повышенным вне зависимости от типа носительства генотипа ММП-3. Достоверная разница отмечалась по СГВ как в общей когорте ($p = 0,0015$), так и при сравнении этого показателя у носителей и неносителей 5A-аллели мужского ($p = 0,0017$) и женского полов ($p = 0,0013$).

Заключение. В ходе нашего исследования полученные данные свидетельствуют о том, что вариации гена ММП являются сильными потенциальными генетическими факторами ИБС и повышенной жесткости аортальной стенки, выраженность которой максимальна при генотипе 6A/6A ММП-3 (неносителей 5A-аллели). Для дальнейшего тестирования этой гипотезы необходимы дополнительные генетические эпидемиологические исследования с большим числом выборки пациентов.

Ключевые слова: генетическая основа наследственных нарушений, ишемическая болезнь сердца, повышенная жесткость аортальной стенки.

Артериальная жесткость и пульсовое давление являются признанными факторами сердечно-сосудистой и коронарной смертности, независимо от других основных факторов риска у пациентов с гипертонической болезнью [1–3]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система является важным модулятором как артериального давления, так и жесткости крупных артерий, которые

функционально зависимы от генов, определяющих жесткость магистральных артерий [4–7]. В настоящее время определена генетическая основа наследственных нарушений, проявляющихся изменением метаболизма матричных белков и, как следствие, повышением артериальной жесткости [8–10].

Матричные металлопротеиназы (ММП) – это основное семейство цинкосодежащих ферментов, ответственных за деградацию компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), включая коллаген базальной мембраны, интерстициальный коллаген, фибронектин и различные протеогликаны, которые принимают участие во время физиологических процессов ремоделирования, репарации и воспаления. ММП также являются пептидазными ферментами, ответственными за факторы свертывания, активности липопротеинов, факторы роста и молекулы хемотаксической и клеточной адгезии [11, 12]. Таким образом, ММП играют ключевую роль в физиологическом ремоделировании тканей, включая эмбриогенез и морфогенез тканей; ангиогенезе, миграции и пролиферации клеток; в апоптозе, а также в выраженности воспалительного ответа [13].

ММП представляют собой семейство более чем из 25 ферментов. Уровень экспрессии большинства ММП обычно низкий в тканях и индуцируется, когда требуется ремоделирование ЭЦМ. Экспрессия гена ММП регулируется главным образом на уровне транскрипции, но есть также свидетельства модуляции стабильности мРНК в ответ на факторы роста и цитокины [14]. Промоторная область индуцибельных генов ММП (т.е. ММП-3) демонстрирует значительную консервацию регуляторных элементов, и их экспрессия индуцируется факторами роста, цитокинами и другими факторами интерстиция, такими как контакт с ЭЦМ [15]. Мощная протеолитическая активность ММП также регулируется путем превращения профермента в активированную форму и баланса со специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [16].

Во многих исследованиях изучалась связь между полиморфными вариантами генов-кандидатов ММП и несколькими заболеваниями. Матричная металлопротеиназа-3 (также называемая стромелизином-1, STR1 и STMY1) является важным членом семейства ММП и расщепляет коллагены типов II, IV, V, IX, X и XI, протеогликаны, ламинин, фибронектин, желатин, эластин и другие белки ЭЦМ. ММП-3 также активирует другие металлопротеиназы, такие как ММП-1, -2 и -9 [17, 18], а также собственный про-фермент про-ММП-3 [19].

Стромилизин-1 продуцируется различными типами клеток, такими как фибробласты, клетки гладких мышц, макрофаги, синовиальные клетки и хондроциты [20].

ММП-3 особенно важна для ремоделирования артериальной стенки, так как она потенциально способствует развитию структурных изменений в стенке сосуда за счет деградации белков ЭЦМ [21], особенно у больных с коронарным атеросклерозом.

Полиморфизмы представляют собой природные варианты последовательностей (аллели) в ге-

нотипе. Они могут встречаться более чем в одной форме, которая присутствует по меньшей мере у 1% населения и считается биологически нормальной [22]. Полиморфизм оказывает аллель-специфическое влияние на регуляцию экспрессии генов или функцию кодируемого белка, таким образом являясь основой в индивидуальных различиях по существующим биологическим признакам и восприимчивости к болезням [21].

Общий функциональный промотор полиморфизма ММП-3 связан с различными заболеваниями. Ген ММП-3 расположен рядом с теломерной стороной гена ММП-1 11q22 [21]. Встречающийся в природе и распространенный полиморфизм (rs3025058) воздействует на промотор ММП-3 в положении 1171, где 5 или 6 последовательных аденинов (5A / 6A) изменяют связывание фактора транскрипции и влияют на активность промотора ММП-3 [21].

Было обнаружено, что аллель 5A обладает большей активностью промотора в различных экспериментах с клеточными культурами животных, такими как фибробласты и клетки гладких мышц сосудов [21]; однако, это еще не было подтверждено в человеческой ткани.

Данные *in vitro* позволяют предположить, что полиморфизм 5A/6A в промоторе гена ММП-3 потенциально функционально релевантен, где аллель 5A ассоциирована с более высокой, а аллель 6A с более низкой транскрипционной активностью [23, 24]. Анализ взаимодействия ДНК-белок показали, что ядерный белок сильнее связывается с последовательностью 6A, чем с последовательностью 5A, что позволяет предположить, что он может быть репрессором транскрипции [23].

Контроль экспрессии ММП-3 *in vivo* является сложным и недостаточно понятным, и может быть подвержен модуляции другими факторами транскрипции или посттранскрипции, такими как цитокины [25, 26]; один из его полиморфизмов находится внутри чувствительного к интерлейкину-1 элемента, предназначенного для нескольких регуляторов транскрипции [27].

Цель исследования. Изучение полиморфизма ММП-3 5A- и 6A-аллелей у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и их влияние на жесткость артериальной стенки.

Материал и методы исследования. 100 пациентов (51 мужчина и 49 женщин) в возрасте от 55 лет и старше дали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Этическим комитетом РСНМПЦ кардиологии Республики Узбекистан. Критериями включения явились пациенты с верифицированной ИБС, не курящие в течение 10 лет и более; не злоупотребляющие алкогольными напитками; не имеющие в анамнезе семейной истории преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний у родственников до 35 лет. Критериями исключения были на-

личие сердечной недостаточности ФК III–IV по NYHA, клапанной патологии, злокачественной артериальной гипертензии, декомпенсированного сахарного диабета, перенесенного острого инфаркта миокарда в ближайшие 3 месяца, перенесенных транзиторных ишемических атак или острого нарушения мозгового кровообращения в ближайшие 3 месяца. Исследование проведено на базе лаборатории ишемической болезни сердца ГУ «Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии» за период 2015–2018 гг. среди пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

Тонометрия. Артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялись в состоянии покоя 3 раза с 3-минутными интервалами после того, как пациенты находились в состоянии покоя в течение 10 мин. в тихой комнате с индифферентной температурой (22 °С).

Аппланационная тонометрия. Параметры центральной гемодинамики (ГД) и жесткости сосудистой стенки оценивались при помощи автоматизированной системы аппарата SphygmoCor (AtCor MEDICAL Pty Ltd, Австралия). Учитывались такие показатели, как центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), центральное пульсовое давление (цПД), аортальная аугментация (АА), индекс аугментации (AIx) и скорость пульсовой волны (СПВ) по каротидно-феморальному протоколу.

Генотипирование. Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™

DNA Prep 200: Isogene RUS» согласно стандартному протоколу фирмы производителя. Типирование образцов ДНК осуществлялось с использованием системы энзиматической амплификации ДНК. Для проведения ПЦР-амплификации использовали набор «GenPak PCR Core: Isogene RUS». Протокол нанесения был следующим: dNTP mix 0,5 мМ – 5 мкл, 10xbuffer – 5 мкл, H₂O–30 мкл, праймера F–1,25 мкл, R–1,25 мкл., TaqДНК Polymerase 1 ед/мкл – 1 мкл., ДНК 50 нг – 2 мкл. Использовалась следующая последовательность праймеров: F-5' GGT TCT CCA TTC CTT TGA TGG GGG GAA AGA-3 R-5' CTT CCT GGA ATT CAC ATC ACT GCC ACC ACT-3 Для проведения ПЦР-амплификации использовали амплификатор GeneAmp® 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems, США). Для определения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов использовали расщепление ампликонов рестриктазой (Th111 65°С–16ч). Конечные продукты фракционировали с помощью электрофореза в 3%-м агарозном геле (UltraPure Agarose Invitrogen) с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией под ультрафиолетовым светом. Ген MMP-3 локализован в локусе 11q22.3. В результате амплификации фрагмент, состоявший из 129 bp., соответствовал 6A/6A-генотипу, а фрагменты 97 bp. и 32 bp. – 5A/5A-генотипу, наличие трех фрагментов оценивалось как гетерозиготное состояние 5A/6A-генотип (рис. 1).

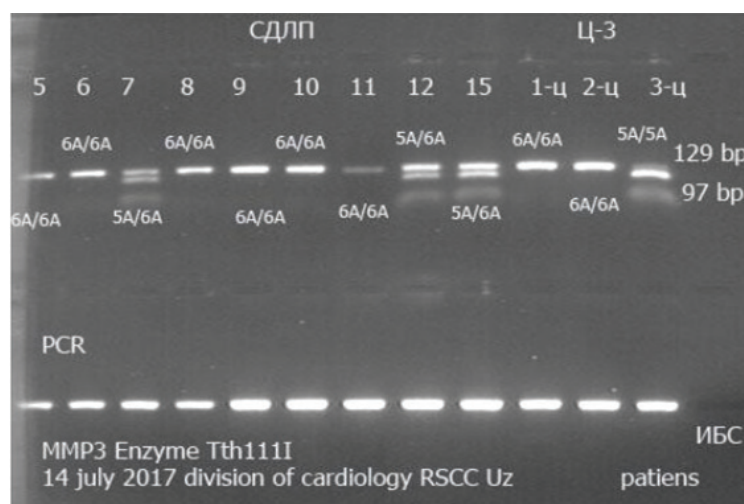


Рис. 1. Снимок 3%-го агарозного геля для гена MMP-3.

Биохимический анализ крови. Для анализа уровня липидов и гликемии у пациентов была взята натощак венозная кровь. Общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и сахар крови натощак определяли ферментативно с

помощью анализатора Daytona (Randox, Ирландия).

Всем больным было назначено базисное лечение, включавшее антитромбоцитарную терапию, бета-адреноблокатор (бисопролол) 2,5–10 мг/сут, ингибиторы АПФ, статины (аторвастатин). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мужчины	51
Женщины	49
Возраст, лет	66,9 ± 11,7
ИМТ, кг/м ²	25,7 ± 5,1
Стаж ИБС, лет	8,8 ± 2,5
ОИМ в анамнезе	28
Гипертоническая болезнь	67
СД 2 типа	17
ХСН:	
ФК II по NYHA	87
ФК III по NYHA	13

Примечание: ИМТ: индекс массы тела; ИБС: ишемическая болезнь сердца; ОИМ: острый инфаркт миокарда; СД: сахарный диабет; ХСН: хроническая сердечная недостаточность; ФК: функциональный класс; NYHA: New York Heart Association.

Статистический анализ. Значения выражались как среднее значение ± стандартное отклонение, и считалось, что статистическая значимость была достигнута при $P < 0,05$. Тесты на равновесие Харди – Вайнберга проводились с использованием критерия хи-квадрат. Все данные были проанализированы с использованием Statistica 6.0 для Windows версии 7.

Равновесие Харди-Вайнберга

Генотип	Наблюдаемые	Ожидаемые	Равновесие χ^2 (P) Харди – Вайнберга
5A/5A	2	5,2	3,45 (P>0,05)
5A/6A	42	35,4	
6A/6A	56	59,2	
Аллели			
«Дикий тип» 6A; $p = 0,77$		Мутантная 5A-аллель; $p = 0,23$	

Примечание: $\chi^2 0,55$ ($P < 0,05$) – отклонение от равновесия Харди – Вайнберга; 5A: 5 последовательных аденидов; 6A: 6 последовательных аденидов.

Исходя из малой выборки включенных в исследование пациентов лица, имеющие генотипы с гомозиготной аллелью 5A/5A, не сопоставлялись с целевыми параметрами носителей аллелей 5A/6A и 6A/6A.

Результаты исследования. Результаты анализа распределения частот генотипов полиморфизма гена ММП-3 показали, что генотип 5A/5A встречался у 2 (2%) обследованных, генотип 5A/6A обнаружен у 42 (42%) обследованных и у 56 (56%) – генотип 6A/6A. При оценке частоты аллелей гена ММП-3 оказалось, что встречаемость аллеля 5A составила 77% и аллеля 6A – 23% случаев (табл. 2).

Таблица 2

Статус носительства гена ММП-3 у больных ишемической болезнью сердца

Генотип	Количество	%	Всего образцов
5A/5A	2	2	100
5A/6A	42	42	
6A/6A	56	56	
Аллели	Количество	%	
«Дикий тип» 6A	154	77	
Мутантная 5A-аллель	46	23	

Примечание: 5A: 5 последовательных аденидов; 6A: 6 последовательных аденидов.

Для каждого SNP проводили проверку на отклонение от ожидаемых результатов по Харди – Вайнбергу, оценка проводилась по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>). Частоты генотипов при $\chi^2 < 3,84$ соответствуют равновесию Харди – Вайнберга. Частота встречаемости «дикого типа» 6A-аллели и мутантной аллели 5A соответствовала равновесию Харди – Вайнберга (табл. 3).

Таблица 3

В связи с тем, что пациентов, имеющих генотипы с гомозиготной аллелью 5A/5A было 2, проанализированы изменения среди носителей аллеля 5A ($n = 44$) и неносителей этого аллеля ($n = 56$) (табл. 4).

Целевые параметры пациентов с ишемической болезнью сердца (n = 100)

Параметры	Генотип		p
	Носители 5A-аллели	Неносители 5A-аллели	
n	44	56	–
Частота, %	44	56	–
М/Ж	23/19	26/30	0,80
Возраст, лет	67,8 ± 10,6	67,4 ± 10,6	0,80
ИМТ, кг/м ²	27,1 ± 3,6	25,1 ± 4,1	0,36
ЧСС в покое, уд. в мин	69,1 ± 15,7	73,1 ± 11,7	0,41
брахиальное САД, мм рт. ст.	148,3 ± 14,2	146,7 ± 10,6	0,074
брахиальное ДАД, мм рт. ст.	80,4 ± 22,1	79,3 ± 17,6	0,23
брахиальное ПД, мм рт. ст.	68,2 ± 14,0	67,4 ± 13,1	0,13
ОХ, мг/дл	222,3 ± 15,7	234,0 ± 90,1	0,086
ТГ, мг/дл	164,9 ± 52,7	167,4 ± 17,3	0,33
ХС-ЛПВП, мг/дл	41,2 ± 8,9	41,7 ± 12,4	0,74
ХС-ЛПНП	130,0 ± 65,3	158,9 ± 83,0	0,066
Сахар крови натощак, ммоль/л	4,3 ± 1,2	4,4 ± 1,5	0,69
цСАД, мм рт. ст.:			
общее	152,5 ± 26,0	169,5 ± 9,9	0,007
М	158,6 ± 28,2	175,6 ± 27,6	0,016
Ж	144,7 ± 21,8	163,4 ± 24,7	0,025
цДАД, мм рт. ст.	81,1 ± 9,2	87,0 ± 4,2	0,27
цПД, мм рт. ст.:			
общее	71,4 ± 20,3	82,7 ± 14,1	0,042
М	77,7 ± 22,0	88,1 ± 16,5	0,019
Ж	63,3 ± 15,3	75,9 ± 15,8	0,011
АА, мм рт. ст.	16,6 ± 9,4	16,5 ± 2,1	0,32
Alx, %:			
общее	31,7 ± 10,7	48 ± 1,4	0,0021
М	28,8 ± 12,8	49 ± 10,6	0,0084
Ж	35,4 ± 5,7	47 ± 12,8	0,0042
СПВ, м/с:			
общее	11,4 ± 1,8	13,6 ± 0,42	0,0015
М	11,6 ± 1,8	13,9 ± 1,6	0,0017
Ж	11,1 ± 1,6	13,3 ± 1,2	0,0013

Примечание: М: мужской пол; Ж: женский пол; ИМТ: индекс массы тела; ЧСС: частота сердечных сокращений; САД: систолическое артериальное давление; ДАД: диастолическое артериальное давление; ОХ: общий холестерин; ТГ: триглицериды; ХС-ЛПВП: холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС-ЛПНП: холестерин липопротеидов низкой плотности; цСАД: центральное систолическое артериальное давление; цДАД: центральное диастолическое давление; цПД: центральное пульсовое давление; АА: аортальная аугментация; Alx: индекс аугментации; СПВ: скорость пульсовой волны; 5А: 5 последовательных аденидов.

Не было найдено никаких существенных различий в возрасте, соотношении полов, индексе массы тела, уровнях липидов, гликемии или частоте сердечных сокращений и параметрами периферической ГД между носителями и неносителями 5А-аллели (табл. 4).

При оценке параметров центральной ГД у пациентов отмечались повышенные значения цСАД, цПД, Alx и АА. Однако, различия носили достоверный характер по таким показателям, как цСАД (p = 0,007), цПД (p = 0,042) между носителями и неносителями 5А-аллели соответственно. При

сравнении параметров центральной ГД достоверные различия были обнаружены как у мужчин, так и у женщин обеих сравниваемых групп (по ЦСАД и ЦПД $p < 0,05$). Максимальное значение ЦСАД – $175,6 \pm 27,6$ мм рт. ст., и ЦПД – $88,1 \pm 16,5$ мм рт.ст. обнаруживались у мужчин носителей 5А-аллели.

Значения СПВ и АІх соответствовали повышенным вне зависимости от типа носительства генотипа ММП-3. Достоверная разница отмечалась по СПВ как в общей когорте ($p = 0,0015$), так и при сравнении этого показателя у носителей и носителей 5А-аллели мужского ($p = 0,0017$) и женского полов ($p = 0,0013$). В сравниваемых группах максимальное значение СПВ – $13,9$ м/с, отмечалось у мужчин – носителей 5А-аллели ММП-3. Статистически значимая разница между носителями и носителями 5А-аллели по АІх определилась как в общей когорте ($p = 0,0021$), так и у мужчин ($p = 0,0084$) и у женщин ($p = 0,0042$) в сравниваемых группах соответственно.

Обсуждение результатов. ММП-3 играет важную роль в ремоделировании соединительной ткани во время восстановления тканей, миграции клеток, ангиогенеза, морфогенеза и роста тканей. Эти физиологические процессы требуют точного контроля. Однако, нарушение этого баланса может привести к патологическим состояниям, в частности к атеросклерозу сосудов.

Полиморфизм 5А/6А в промоторе гена ММП-3 ранее был исследован на пациентах с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что позволило предположить его связь с более тяжелым коронарным атеросклерозом [21, 28, 29]. Аллель 5А ассоциировалась с острыми коронарными событиями [30, 31], аневризмой брюшной аорты и внутричерепными аневризмами [32] и окклюзией периферических артерий [33], которые являются следствием усиления деградации матрикса, тогда как аллель 6А ассоциировалась с утолщением комплекса интимомедиа сонной артерии [34] и прогрессированием ИБС [28], развитием рестенозов после баллонной ангиопластики [35], увеличением распространенности коронарного атеросклеротического поражения [28, 36] и выраженности стенозов [37,38]. Эти факты позволили предположить, что более низкая экспрессия может привести к накоплению матрикса, более быстрому утолщению артериальной стенки и прогрессированию атеросклеротических бляшек [39].

Согласно результатам некоторых исследований, индивиды генотипа 6А/6А по сравнению с индивидами генотипа 5А/5А или 5А/6А имеют более высокую скорость роста коронарного атеросклеротического поражения, характеризующуюся изменением диаметра просвета коронарной артерии в течение 2–3 лет, что было подтверждено ангиографическими исследованиями [28, 40, 41]. В соответствии с этим в нескольких перекрестных

исследованиях было показано, что у пациентов с коронарным атеросклерозом, подтвержденным коронарной ангиографией, при наличии генотипа 6А/6А выявляется больше коронарных артерий со значительным стенозом, чем при генотипе 5А/5А или 5А/6А [29, 37, 38, 42].

Для атеросклероза характерна сложная многофакторная патофизиология. И в ряде исследований было обнаружено, что экстенсивная экспрессия гена ММП-3 сопровождалась тенденцией к разрыву атеросклеротических бляшек, в особенности в фиброзной покрышке и в прилегающих к ней тканях [43]. Другие разновидности ММП также влияют на развитие патологии артериальной стенки, но необходимо отметить, что в ряде исследований было идентифицировано, что экспрессия ММП-3 приводила к «излюбленной» локализации атеросклеротического процесса в коронарных артериях [44], тогда как при экспрессии других ММП, таких как ММП-1 и -9, атеросклероз обнаруживался в основном в сонных артериях [45].

Хотя эти исследования предполагают значимое влияние генотипа ММП-3 на матричный состав, однако, потенциальное влияние этого полиморфизма на эластические свойства магистральных артерий не выяснено [46]. Учитывая существующие данные, указывающие на связь между повышенной жесткостью артерий и сердечно-сосудистым риском [47], в частности риском ишемии миокарда [48], было бы полезно, с точки зрения стратификации риска, понять, как генотип ММП-3 влияет на жесткость магистральных артерий.

Результаты нашего исследования показывают, что пациенты ИБС, у которых значения СПВ и АІх были наибольшими, соответствовали монозиготной 6А/6А-аллели ММП-3 (носители 5А-аллели). Учитывая, что количество обследованных больных с монозиготной 5А/5А-аллелью в нашей когорте оказалось недостаточным (всего 2 носителя), заключение по данному генотипу представляется не возможным.

Также была обнаружена корреляция между жесткостью аорты и уровнем ММП-3 в крови в исследовании Yasmin и соавторов [49]. В исследовании Medley T. и соавторов была продемонстрирована корреляционная связь между полиморфизмом ММП-3, 5А/6А-аллелью и жесткостью аортальной стенки [46].

Кроме того, была отмечена связь между развитием различных заболеваний и частотой носительства полиморфных генотипов ММП в зависимости от расы и/или этнической принадлежности индивидов [50, 51]. При полиморфизме 5А/6А генотипа ММП-3 высокая частота аллеля 6А обнаруживается примерно у 50% населения Кавказа [36]. Аналогичная частота встречаемости этой аллели была обнаружена у жителей Австралии [46], Великобритании [52] и Швеции [53]. Однако Lanfeart и соавторы [54] показали, что аллель 6А

чаще встречается у афро-американцев, чем у европейцев, что указывает на потенциальный генетический вклад в наблюдаемые расовые различия в распределении генотипа. Различное влияние этого полиморфизма, если оно присутствует, может указывать либо на то, что они связаны с причинным вариантом, либо на то, что для их влияния требуются другие генетические модификаторы, которые могут различаться в зависимости от расы. В связи с этим, для уточнения данного вопроса, необходимо провести популяционное исследование и у лиц узбекской национальности.

Заключение. Данные о влиянии генотипов ММП на восприимчивость и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, обсуждаемых выше, имеют отношение к пониманию генетической основы и биологических механизмов,

лежащих в основе патогенеза этих сложных нарушений. Эти генетические данные подтверждают мнение о том, что ММП играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца, для которых характерно ремоделирование внеклеточного матрикса. В ходе нашего исследования полученные данные свидетельствуют о том, что вариации гена ММП являются сильными потенциальными генетическими факторами ИБС и повышения жесткости аортальной стенки, выраженность которой максимальна при генотипе 6А/6А ММП-3 (неносителей 5А-аллели). Для дальнейшего тестирования этой гипотезы необходимы дополнительные генетические эпидемиологические исследования с большим числом выборки пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. – 2001; 37:1236–1241.
2. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R., Gautier I., Benetos A., Lacolley P., Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002; 39:10–15.
3. Dart A.M., Kingwell B.A. Pulse pressure: a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:975–984.
4. Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M., Shoji T., Hosoi M., Kogawa K., Nishizawa Y., Morii H. Association of ACE gene polymorphism with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:1858–1864.
5. Benetos A., Gautier S., Ricard S., Topouchian J., Asmar R., Poirier O., Larosa E., Guize L., Safar M., Soubrier F., Cambien F. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996; 94:698–703.
6. Castellano M., Muiesan M.L., Beschi M., Rizzoni D., Cinelli A., Salvetti M., Pasini G., Porteri E., Bettoni G., Zulli R., Agabiti-Rosei E. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension*. 1996; 28: 1076–1080.
7. Safar M.E., Thuilliez C., Richard V., Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2000; 46:269–276.
8. Aggoun Y., Sidi D., Levy B.I., Lyonnet S., Kachaner J., Bonnet D. Mechanical properties of the common carotid artery in Williams syndrome. *Heart*. 2000; 84:290–293.
9. Jeremy R.W., Huang H., Hwa J., McCarron H., Hughes C.F., Richards J.G. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 1994; 74:369–373.
10. Boutouyrie P., Germain D.P., Tropeano A.I., Laloux B., Careni F., Zidi M., Jeunemaitre X., Laurent S. Compressibility of the carotid artery in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Hypertension*. 2001; 38:1181–1184.
11. Sternlicht M.D. and Werb Z: How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17: 463–516, 2001.
12. Nagase H. and Woessner J.F. Jr: Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274: 21491–21494, 1999.
13. Cauwe B., van den Steen PE and Opendakker G: The biochemical, biological, and pathological kaleidoscope of cell surface substrates processed by matrix metalloproteinases. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 42: 1113–1185, 2007.
14. Johnsen M., Lund LRLR, Romer J. Almholt K. and Danø K: Cancer invasion and tissue remodeling: common themes in proteolytic matrix degradation. *Curr Opin Cell Biol* 10: 667–671, 1998.
15. Shapiro S.D: Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 10: 602–608, 1998.
16. C Chakraborti S., Mandal M., Das S., Mandal A. and Chakraborti T: Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem* 253: 269–285, 2003.
17. Nagase H. and Okada Y.: Proteinases and matrix degradation. In: *Textbook of Rheumatology*. Kelley W (ed). WB Saunders, Philadelphia, pp. 323–341, 1997.



18. Johansson N., Ahonen M. and Kahari V.M.: Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell Mol Life Sci* 57: 5–15, 2000.
19. Woessner J.: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J* 5: 2145–2154, 1991.
20. Constantin A., Lauwers-Cancès V., Navaux F. et al: Stromelysin 1 (matrix metalloproteinase 3) and HLA-DRB1 gene polymorphisms – association with severity and progression of rheumatoid arthritis in a prospective study. *Arthritis Rheum* 46: 1754–1762, 2002.
21. Ye S., Eriksson P., Hamsten A., Kurkinen M., Humphries S.E. and Henney AM: Progression of coronary atherosclerosis is associated with a common genetic variant of the human stromelysin-1 promoter which results in reduced gene expression. *J Biol Chem* 271: 13055–13060, 1996.
22. Thompson M.W., McInnes RRRR and Willard H.F.: *Genetics in Medicine*. 5th edition. Thompson & Thompson, Philadelphia, p500, 1991.
23. Zhu C., Odeberg J., Hamsten A. and Eriksson P.: Allele-specific MMP-3 transcription under in vivo conditions. *Biochem Biophys Res Commun* 348: 1150–1156, 2006.
24. D Deguara J., Burnand K.G., Berg J. et al: An increased frequency of the 5A allele in the promoter region of the MMP3 gene is associated with abdominal aortic aneurysms. *Hum Mol Genet* 16: 3002–3007, 2007.
25. Mauviel A.: Cytokine regulation of metalloproteinase gene expression. *J Cell Biochem* 53: 288–295, 1993.
26. Millward-Sadler S.J., Wright M.O., Davies L.W., Nuki G. and Salter D. DM: Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 43: 2091–2099, 2000.
27. Borghaei RC.RC., Rawlings P.L. Jr, Javadi M. and Woloshin J: NF-kappaB binds to a polymorphic repressor element in the MMP-3 promoter. *Biochem Biophys Res Commun* 316: 182–188, 2004.
28. Humphries S.E., Luong LALA, Talmud P.J., et al: The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP-3) gene predicts progression of angiographically determined coronary artery disease in men in the LOCAT Gemfibrozil Study. *Atherosclerosis* 139: 49–56, 1998.
29. Hirashiki A., Yamada Y., Murase Y. et al: Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low- or high-risk subjects defined by conventional risk factors. *J Am Coll Cardiol* 42: 1429–1437, 2003.
30. Lamblin N., Bauters C., Hermant X., Lablanche J.M., Helbecque N.N. and Amouyel P: Polymorphisms in the promoter regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40: 43–48, 2002.
31. Terashima M., Akita H., Kanazawa K., et al: Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 99: 2717–2719, 1999.
32. Yoon S., Tromp G., Vongpunswad S., Ronkainen A., Juvonen T. and Kuivaniemi H: Genetic analysis of MMP3, MMP9, and PAI1-1 in Finnish patients with abdominal aortic or intracranial aneurysms. *Biochem Biophys Res Commun* 265: 563–568, 1999.
33. Flex A., Gaetani E., Angelini F., et al: Pro-inflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia. *J Intern Med* 262: 124–130, 2007.
34. Ghilardi G., Biondi M.A., DeMonti M., Turri O., Guagnellini E. and Scorza R.: Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 gene promoter polymorphisms are associated with carotid artery stenosis. *Stroke* 33: 2408–2412, 2002.
35. Humphries S.E., Martin S., Cooper J. and Miller G.: Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann Hum Genet* 66: 343–352, 2002.
36. White A.J., Duffy S.J., Walton A.S., et al: Matrix metalloproteinase-3 and coronary remodelling: implications for unstable coronary disease. *Cardiovasc Res* 75: 813–820, 2007.
37. Beyzade S., Zhang S., Wong Y.K., Day ININ, Eriksson P. and Ye.S.: Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 41: 2130–2137, 2003.
38. Schwarz A., Haberbosch W., Tillmanns H. and Gardemann A.: The stromelysin-1 5A/6A promoter polymorphism is a disease marker for the extent of coronary heart disease. *Dis Markers* 18: 121–128, 2002.
39. Silence J, Collen D and Lijnen HR: Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene. *Circ Res* 90: 897–903, 2002.
40. Ye.S., Watts G.F., Mandalia S., Humphries S.E., Henney AM. Genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Br Heart J* 1995; 73:209–15.
41. de Maat M.P., Jukema J.W., Ye S., Zwinderman A.H., Moghaddam P.H., Beekman M., et al. Effect of the stromelysin-1 promoter on efficacy of pravastatin in coronary atherosclerosis and restenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83:852–6.
42. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844–50.



43. D Dollery C.M., McEwan J.R. and Henney A.M.: Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 77: 863–878, 1995.
44. Henney A.M., Wakeley P.R., Davies M.J. et al: Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8154–8158, 1991.
45. Loftus I.M., Naylor A.R., Goodall S., Crowther M., Jones L., Bell P.R. and Thompson M.M.: Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption. *Stroke* 31: 40–47, 2000.
46. Medley T.L., Kingwell B.A., Gatzka C.D., Pillay P. and Cole T.J.: Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res* 92: 1254–1261, 2003.
47. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 39: 10–15, 2002.
48. Kingwell B.A., Waddell T.K., Medley T.L., Cameron J.D. and Dart A. AM: Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 40: 773–779, 2002.
49. Yasmin, Wallace S., McEniery C.M., Dakham Z., Pusalkar P., Maki-Petaja K., et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:372.
50. Greendale G.A., Chu J., Ferrell R., Randolph J.F. Jr, Johnston J.M. and Sowers M.R.: The association of bone mineral density with estrogen receptor gene polymorphisms. *Am J Med* 119: S79–S86, 2006.
51. Ju W., Kim J.W., Park N.H., Song Y.S., Kim S.C., Kang S.B. and Lee H.P.: Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and epithelial ovarian cancer: does ethnicity matter? *J Obstet Gynaecol* 33: 155–160, 2007.
52. Braunwald E.: Unstable angina: a classification. *Circulation* 80: 410–414, 1989.
53. Samnegård A., Silveira A., Lundman P. et al: Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3-1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction. *J Intern Med* 258: 411–419, 2005.
54. Lanfear D.E., Marsh S., Cresci S., Shannon W.D., Spertus J.A. and McLeod H.L.: Genotypes associated with myocardial infarction risk are more common in African Americans than in European Americans. *J Am Coll Cardiol* 44: 165–167, 2004.

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ

ХОДЖАКУЛИЕВ Б.Г., АХМЕДОВА Д.М.

Туркменский государственный медицинский университет, г. Ашгабат. Туркменистан

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ МИОКАРДИТЛИ БЕМОРАЛДАРДА ЮРАК РИТМИ ВАРИАБЕЛЛИГИНИ ТАХЛИЛИ

Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М.

Туркман давлат тиббиёт университети, Ашхобод. Туркменистон

Мақсади: Сурункали миокардитли (СМ) беморларда юрак ритми вариабеллиги (ЮРВ) кўрсаткичларини баҳолаш.

Материал ва услублар. Вегетатив асаб тизимини ва юрак ритми вариабеллиги баҳолаш мақсадида СМли 15 беморни ҳамда назорат гуруҳи сифатида 18 соғлом шахслар текширилди. Текширилганлар 2 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳга 15 СМли беморлар (ўртача ёши $35,01 \pm 1,0$ ёш) 2-гуруҳга 18 соғлом шахслар кирди (ўртача ёши $32,61 \pm 1,1$ ёш). Хаммага ЭКГ Холтер мониторинг ва ЭхоКГ ўтказилди.

Натижалар. Текширувлар тонги соатларда, овқат қабул қилгандан 2 соатдан кам бўлмаган вақт ўтиб ўтказилди. Ўртача юрак қисқариш сони (ЮҚС) миокардитли беморларда назорат гуруҳига нисбатан кўп бўлиб чиқди ва $77,1 \pm 6,5$ зар/мин ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса $60,1 \pm 2,4$ зар/мин ни ташкил қилди ($p < 0,001$). Шунингдек соғлом шахсларга нисбатан ЮРВ қувватини паст ва юқори частотали диапазонда ишончли равишда пасайиши кузатилди ($p < 0,001$). Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики СМ беморларда ЮРВ пасайиши чап қоринча бўлшигининг дилатацияси ва юрак етишмовчилиги намоёнлик даражаси билан боғлиқлиги аниқланди.

Хулоса. ЮРВ пасайиши, миокард ремоделлашуви жараёнларини ва юрак структур ҳолатининг ўзгариши чап қоринча дилатацияси билан, ҳажмли зўриқиши билан номоён бўлиши, ҳамда чап қоринча миокардининг қисқарувчанлик хусусиятининг сустлаши билан номоён бўлди.

Калит сўзлар: миокардит, қон айлиниш етишмовчилиги, юрак ритми вариабеллиги.

SUMMARY

ANALYSIS OF VARIABILITY OF THE HEART RHYTHM IN PATIENTS WITH CHRONIC MYOCARDITIS

Khodzhakuliyev B.G., Akhmedova D.M.

*Turkmen state medical university, Ashgabat. Turkmenistan***Work Objective:** To assess the heart rate variability (HRV) in patients with chronic myocarditis (CM).**Material and methods.** To assess the state of the autonomic nervous system and to analyze heart rate variability. A survey was conducted of 15 patients with Chronic Myocarditis (CM), and a control group of 18 healthy subjects. They were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 15 patients with Chronic Myocarditis (CM) (mean age $35,01 \pm 1,0$ years); the second control group consisted of 18 people (mean age $32,61 \pm 1,1$ years). All of them were conducted Holter study of ECG and Echocardiography.**Results.** The study was carried out in the morning at least 2 hours after meals. The average number of heartbeats (HR) was highest in patients with myocarditis and amounted to $77,1 \pm 6,5$ beats/min compared with the control group – $60,1 \pm 2,4$ beats/min ($p < 0,001$). Also a significant decrease in the power of the HRV spectrum in the low (LF) and high (HF) frequencies compared with healthy individuals ($p < 0,001$) was revealed. Our findings suggest that in patients with Chronic myocarditis (CM) HRV reduction compared to the control group is associated with dilation of the left ventricular cavity (LV) and manifestations of the severity of heart failure (HF).**Conclusion.** The decrease of heart rate variability and changes in the characteristics of the processes of myocardial remodeling, the structural condition of the heart, manifested by dilation, volume overload and reduction of contractile ability of myocardium of the left ventricle.**Key words:** myocarditis, circulatory failure, heart rate variability.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ

Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М.

*Туркменский государственный медицинский университет, г. Ашгабат. Туркменистан***Цель работы.** Оценить показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных с хроническим миокардитом (ХМ).**Материал и методы.** С целью оценки состояния вегетативной нервной системы и анализа вариабельности сердечного ритма было проведено обследование 15 больных с ХМ и контрольной группы из 18 здоровых лиц. Обследованные были разделены на две группы: I группа – 15 больных с ХМ (средний возраст – $35,01 \pm 1,0$ лет); II группа контрольная – из 18 человек (средний возраст – $32,61 \pm 1,1$ лет). Всем проводились исследования: Холтеровское мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ.**Результаты.** Исследование проводили в утренние часы, не менее чем через 2 часа после приема пищи. Среднее число сердечных сокращений (ЧСС) оказались наибольшим у больных миокардитом и составило $77,1 \pm 6,5$ уд/мин. по сравнению с контролем – $60,1 \pm 2,4$ уд/мин. ($p < 0,001$). Также выявлено достоверное снижение мощности спектра ВРС в диапазонах низких (LF) и высоких (HF) частот по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ХМ снижение ВРС по сравнению с контрольной группой связано дилатацией полости левого желудочка (ЛЖ) и проявлениями выраженности сердечной недостаточности (СН).**Заключение.** Выявлены снижение вариабельности ритма сердца и изменения показателей процессов ремоделирования миокарда, структурного состояния сердца, проявляющиеся дилатацией, объемной перегрузкой и снижением сократительной способности миокарда левого желудочка.**Ключевые слова:** миокардит, недостаточность кровообращения, вариабельность сердечного ритма.

Проблема некоронарогенных заболеваний миокарда (НЗМ) остается одной из наиболее сложных и запутанных в клинической практике. Между тем практический опыт, результаты последних исследований и эпидемиологические данные указывают на рост этих заболеваний [1, 10, 11].

Считается, что повышенная симпатическая активность предрасполагает к развитию желудочных нарушений ритма сердца, тогда как увеличение парасимпатического тонуса обладает протекторным действием [4, 6, 9, 12, 14].

Одним из наиболее перспективных методов оценки состояния вегетативной нервной системы является анализ вариабельности сердечного ритма (ВРС) [13, 18, 20]. Снижение вариабельности ритма сердца связывают с симпатической активацией, гипертрофией миокарда, ремоделированием полостей сердца [2,8,17,19], миокардиальной дисфункцией, возникновением желудочковых аритмий, развитием и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [3, 5, 7, 15, 16].

Цель работы. Оценить показатели вариабельности сердечного ритма у больных с хроническим миокардитом.



Анализ ВСР является методом оценки состояния механизма регуляции различных функций в организме человека, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы.

Материал и методы. Для того чтобы оценить показатели ВСР у больных хроническим миокардитом (ХМ), были обследованы 15 больных. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц, сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту и соотношению полов.

Наряду с традиционными методами обследования, используемыми в кардиологической клинике, проводили Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), (компьютерная система регистрации и анализа, Holter Win P-V 5,40 фирмы «Marguette Hellige Medical Systems»), изучение исходного вегетативного тонуса (ИВЕ), вегетативного реагирования (ВР) и (ВРС) методом математического анализа вариационного ряда 100 кардиоинтервалов.

Результаты. Исследование проводили в утренние часы, не менее чем через 2 часа после приема пищи. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца у больных хроническим миокардитом

Показатели	Величина показателя (M ± n)		
	Контрольная группа (n = 18)	Больные хроническим миокардитом (n = 15)	P
ЧСС средние	60,1 ± 2,4	77,1 ± 6,5	<0,001
ЧСС max.	92,7 ± 7,5	138,4 ± 10,1	<0,001
ЧСС м/н	53,1 ± 3,5	59,2 ± 5,1	н.д.
SDNN мс.	96,8 ± 10,3	67,5 ± 13,1	<0,05
SDANN мс.	89,4 ± 11,4	61,3 ± 18,5	н.д.
RMSSD	56,3 ± 2,1	37,2 ± 11,0	<0,01
PNN50	22,0 ± 2,9	17,3 ± 7,1	н.д.
TP мс ²	10587 ± 3779	2121 ± 356	0,001
VLFмс ²	9312 ± 3678	2293 ± 321	0,001
LF мс ²	987 ± 232	655 ± 160	0,05
HFмс ²	230 ± 49	171 ± 34	0,01
LF/HF	4,3 ± 0,9	3,1 ± 1,2	н.д.

Примечание: н.д. – статистические различия между группами не выявлены; p – статистически достоверные различия между группами.

Средняя ЧСС оказалась наибольшей у больных миокардитом и составила 77,1 ± 6,5 уд/мин. по сравнению с контролем – 60,1 ± 2,4 уд/мин. (p < 0,001). Средний показатель SDNN, характеризующий общую ВСР, по сравнению с таковым у здоровых лиц был значительно ниже и составил 96,8 ± 10,3 и 67,5 ± 13,1 мс соответственно (p < 0,05). Среднее значение SDANN, характеризующий медленные изменения ВСР, у больных миокардитом было недостоверно ниже по сравнению с контролем – 89,4 ± 11,4 и 61,3 ± 18,5 мс (p > 0,5). Показатели RMSSD были достоверно ниже нормы и составили 56,3 ± 2,1 и 37,2 ± 11,0 соответственно (p < 0,01). Процент последовательных интервалов RR, различающихся более чем на 50 м/с (pNN50) у больных с неспецифическим миокардитом, был в 1,3 раза ниже нормы (p > 0,5). Средние значения суммарной мощности спектра ВСР (TP) и мощности спектра ВСР в диапазоне очень низких частот (VLF) по сравнению со здоровыми лицами были

достоверно ниже у больных хроническим миокардитом. Также выявлено достоверное снижение мощности спектра ВРС в диапазонах низких (LF) и высоких (HF) частот по сравнению со здоровыми лицами (p < 0,001). Хотя у больных хроническим миокардитом определено снижение соотношения LF/HF, однако выявленные различия были недостоверны (p > 0,5).

У больных хроническим миокардитом снижение ВСР по сравнению с контрольной группой связано с дилатацией полости ЛЖ и проявлениями выраженности сердечной недостаточности.

С целью выявления факторов, определяющих снижение вариабельности ритма сердца, нами проведен многофакторный дискриминантный анализ с включением структурных показателей сердца.

В табл. 2 представлена взаимосвязь между ФК СН и показателями структурно-функционального состояния и ВСР у больных хроническим миокардитом.

Взаимосвязь между ФК СН, ВСР и структурными показателями ЛЖ

Показатель	ФК СН	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	ИММЛЖ	ФВ ЛЖ	V/M
ЧСС	0,39**	0,32**	0,39**	-0,02	-0,45***	0,30**
SDNN	-0,31**	-0,24*	-0,29*	-0,05	0,32**	-0,13
SDANN	-0,28**	-0,26*	-0,26*	-0,05	0,27*	-0,12
RMSSD	-0,49***	-0,28**	-0,30**	0,03	0,28**	-0,12
pNN50	-0,40***	-	-0,28**	-0,05	0,30*	-0,11
TP	-0,36***	-0,23*	-0,26*	-0,07	0,25**	-0,07
VLF	-0,31**	-0,24*	-0,21*	-0,02	0,19	-0,05
LF	-0,21*	-0,17	-0,25**	0,13	0,32*	-0,15
HF	-0,26*	-0,18	-0,27**	0,04	0,33**	-0,23*
LF/HF	0,06	-0,04	-0,08	-0,06	0,07	0,11

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Достоверные корреляционные связи были выявлены между КДО и КСО объемов ЛЖ и показателями ВСР. Так, между КДО, КСО ЛЖ и ЧСС установлена достоверная положительная корреляционная связь ($p < 0,001$). В то же время выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между КДО ЛЖ и КСО ЛЖ и временными и спектральными показателями ВСР (см. табл. 2). ЧСС и показатели ВСР не зависят от выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ, характеризуемой индексом массы миокарда ЛЖ, так как полученные коэффициенты корреляции не достигали статистической значимости. Следует отметить, что показатель V/M (отношение объема полости ЛЖ в диастолу к массе миокарда ЛЖ), характеризующий объемную перегрузку ЛЖ, имел статистически значимую положительную корреляцион-

ную связь только с ЧСС, однако со временными и спектральными показателями ВСР, за исключением HF, значимая корреляция не выявлена.

С целью выявления факторов, определяющих снижение variability ритма сердца, нами проведен многофакторный дискриминантный анализ с включением структурных показателей сердца. Проведено исследование V/M ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, снижение variability ритма сердца в наибольшей степени обусловлено отражающими процессы ремоделирования миокарда изменениями показателей структурного состояния сердца, проявляющимися дилатацией, объемной перегрузкой и снижением сократительной способности миокарда левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №6(92). – С. 4–8.
2. Бойцов С.А., Дерюгин М.В. Неревматические миокардиты. // Руководство по кардиологии: Уч. Пособие в 3 т. /Под редакцией Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – Т. 2. – С. 116–145.
3. Бузиаашвили Ю.И. и др. Ремоделирование сердца // Кардиология, 2002, №10. С.88–94.
4. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению //М: Медиа Сфера. – 2008. С.328.
5. Габрусенко С.А., Овчинников А.Г., Атауллаханов Д.М., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией. «II Конгресс VIII конференция» ООО. ОССН.» Сердечная недостаточность 2007». // Тезисы докладов. – М. – 2007. С. 5–6.
6. Гладышева Э.В., Гришаев С.Л., Никифоров В.С., Солнцев В.Н. Влияние антител к миокарду на выраженность клинических проявлений при корогенарогенной и некорогенарогенной па-



- тологии сердца. // Журнал «Фундаментальные исследования»; 2013, №11. С. 38–47.
7. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. – Москва. // Медпрактика, 2000 г. С. 216.
 8. Макаров Л.М. Особенности использования анализа вариабельности ритма сердца у больных с болезнями сердца. // Физиология человека, 2002г. Т.28, №3. С. 65–68.
 9. Михайлов В.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (Методические рекомендации), Москва, 2002 г. 2.
 10. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Патогенез, клиника и диагностика: кардиомиопатии и миокардиты. // В кн.: Кардиомиопатии и миокардиты. – Киев. 2011. С. 127–230.
 11. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Классификация некоронарных заболеваний миокарда // Кардиология, 2008; 9. С. 53–58.
 12. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца. Самара, 2010. С. 355.
 13. Куприянова О.Г., Преображенский Д.В. Клиническое и прогностическое значение полной блокады левой ножки пучка Гиса у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // Кардиология 2009. №9. С. 57–58.
 14. Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А. Миокардиты. //Руководство по клинической кардиологии 2007. С. 223–237.
 15. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: новые подходы к решению актуальных проблем // Укр, ревматол. журн. – 2009. №1. С. 11–16.
 16. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр) – М., 2010. С. 112.
 17. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию Холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть III Диагностики ишемических изменений миокарда. // Кардиология, 2002. №10. С. 69–94.
 18. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. //Медпрактика, Москва, 2005. С. 4.
 19. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 54 (2). – P. 274–288.
 20. Dennert R., Crijns H.J., Heymans S. Acute viral myocarditis // Eur. Heart. J. 2008. Vol. 29. P. 2073–2082.
 21. Padeletti L., Valeggi A., Vergaro G. et al. Concordant Versus Discordant left bundle branch block in heart failure patients: left bundle branch block novel clinical value of an old electrocardiographic diagnosis // J Card Fail. – 2010. – 16 (4). – p. 320–326.
 22. Pinna G., Maestri R., Torunski A. et al. Heart rate variability measures: a fresh look at reliability // Clin. Sci. – 2007. – Vol. 113. – P. 131–140.
 23. Marcassa C., Campini R., Verna E. et al. Assessment of cardiac asynchrony by radionuclide phase analysis: Correlation with ventricular function in patients with narrow or prolonged QRS interval // Eur J Heart Failure. – 2007. – 9. – 484–490.
 24. Clark A. The prevalence and incidence of left bundle-branch block in ambulant patients with chronic heart failure // Eur J of Heart Failure Suppl. – 2007. – 6 (1). – p. 172.
 25. Kuhl U., Schultheiss H.P. Viral myocarditis: diagnosis, etiology and management // Drugs. – 2009. – Vol. 69. – P. 1287–1302.
 26. Venteo L., Bourlet T., Renois F. et al. Enterovirus activation of the cardiomyocyte mitochondrial apoptotic pathway in patients with acute myocarditis // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 728–736.
 27. Whelan R.S., Kaplinskiy V., Kitsis R.N. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. // Annu. Rev. Physiol. – 2010. – Vol. 72. – P. 19–44.



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

БЕКМЕТОВА Ф.М., АЛИЕВА Р.Б., ЮЛДАШОВ Б.А., АМИНОВ С.А., ДОНИЕРОВ Ш.Н., ДЖАББАРОВА Д.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ТОЖ АРТЕРИЯЛАРИ КЎП ТОМИРЛИ ШИКАСТЛАНГАН БЕМОРЛАРДА СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИЯСИНИНГ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

Бекметова Ф.М., Алиева Р.Б., Юлдашов Б.А., Аминов С.А., Дониеров Ш.Н., Джаббарова Д.Х.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон

Илмий изланиш чап қоринча систолик функцияси сақланган юрак ишемик касаллиги билан хасталанган беморларнинг тож томирларининг шикастланиш предиктори сифатида GLS (глобал узунасига деформация) аҳамиятини кўрсатди. Чап қоринча миокардининг деформацион хусусиятларининг бузилиши тож томирлари кўп томирли шикастланиши билан бўлган беморларда яққол кўринган. Ушбу ҳолат тож томирлар шикастланиш даражасини прогностлашда аҳамиятлилигини кўрсатди.

Калит сўзлар: GLS, глобал узунасига деформация, тож томирлари кўп томирли шикастланиши, чап қоринча систолик функцияси.

SUMMARY

THE PROGNOSTIC ROLE OF SPECKL-TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH MULTISVASCULAR LESION OF THE CORONARY ARTERIES.

Bekmetova F.M., Aliyeva R.B., Yuldashov B.A., Aminov S.A., Donierov S.N., Dzhabbarova D.Kh.

«Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology», Tashkent. Uzbekistan

The study demonstrated the role of GLS (global longitudinal strain) as a predictor of coronary lesion in patients with coronary artery disease with preserved left-stomach systolic function. Violation of the deformation properties of the myocardium of the left stomach is especially pronounced in the group of patients with multi-vascular lesion and demonstrates a prognostic role in the character of the lesion of the coronary arteries.

Keywords: GLS, global longitudinal strain, multi-vascular lesion of the coronary arteries, left-stomach systolic function.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Бекметова Ф.М., Алиева Р.Б., Юлдашов Б.А., Аминов С.А., Дониеров Ш.Н., Джаббарова Д.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Исследование продемонстрировало роль GLS (глобальной продольной деформации) как предиктора поражения коронарного русла у больных ИБС с сохранной систолической функцией левого желудочка. Нарушение деформационных свойств миокарда левого желудочка особенно выражено в группе пациентов с многососудистым поражением и демонстрирует прогностическую роль в характере поражения коронарных артерий.

Ключевые слова: GLS, глобальная продольная деформация, многососудистое поражение коронарных артерий, систолическая функция левого желудочка.

В последние годы появилась возможность получения целостного представления механики сокращения и расслабления различных зон миокарда при помощи методов оценки деформации миокарда. Важной вехой развития новых технологий стали вышедшие в 2011 году объединенные рекомендации Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации эхокардиографии по применению количественных методов в оценке контрактильности ЛЖ [1–3].

Основным показателем функции левого желудочка (ЛЖ) в настоящее время является фракция выброса (ФВ). Наличие систолической дисфункции ЛЖ (ФВ менее 40%) ухудшает прогноз при заболеваниях сердца. Стандартная оценка ФВ по данным двухмерной ЭхоКГ подвержена значительной вариабельности. Существуют довольно большие внутрилабораторные и межлабораторные различия в оценке этого показателя не только при регистрации, но и при анализе записанных изобра-



жений. Присущие двумерной эхокардиографии технические ограничения уже не могут уменьшить эту вариабельность. Кроме того, ФВ в большей степени характеризует изменение полости ЛЖ и не всегда является отражением сократимости сердечной мышцы.

В 1990-х годах с внедрением в практику технологии доплеровской визуализации тканей (Heimdal A. et al., 1998) появилась возможность оценивать механику сокращения ЛЖ как в глобальном отношении, так и на уровне отдельных сегментов. Это позволило обнаружить диагностическое и прогностическое значение показателей деформации, в частности, продольного стрейна при различных заболеваниях сердца. В то же время были выявлены существенные ограничения этой методики. Имеются жесткие требования к регистрации изображения, в идеале желательное совпадение луча сканирования с направлением деформации участка миокарда, а также высокая частота кадров – более 180 в минуту. Артефакты поглощения и боковой доли, реверберации существенно влияют на точность расчета показателей деформации, снижают воспроизводимость результатов. Высока также трудоемкость исследования. В связи с этим методика доплеровской визуализации тканей не получила широкого распространения в клинической практике. В последнее десятилетие получила быстрое развитие методика оценки деформации и скручивания миокарда по двумерному отслеживанию пятен серой шкалы ультразвукового изображения [4–7].

Технология Velocity Vector Imaging (VVI) – это двумерный количественный инструмент для оценки глобальных и региональных мышц миокарда и механики движения с использованием высокоинформативного метода спекл-трекинг эхокардиографии. Технология визуализации вектора скорости движения миокарда (Velocity Vector Imaging – VVI) дает возможность получить информацию о направлении и величине вектора скорости движения миокарда на протяжении всего сердечного цикла. Эта методика позволяет оценить деформацию, скорость деформации, систолическую и диастолическую функцию желудочков сердца по длинной и короткой оси без учета угловых ограничений, а также провести анализ диссинхронии миокарда. Такой анализ возможен и в технически сложных случаях [8–10]. Единственным условием является нахождение всего желудочка или зоны интереса в поле зрения на протяжении всего сердечного цикла. Программа VVI позволяет получить график времени и скорости с информацией о скорости относительно выбранной исследователем точки.

Наиболее изученным параметром деформации миокарда является продольный стрейн ЛЖ. Известно, что продольное укорочение ЛЖ в систолу осуществляется, в основном, за счет сокращения

субэндокардиальных волокон миокарда, испытывающих наибольшее систолическое сжатие и имеющих худшее кровоснабжение. Логично предположить, что наиболее ранние доклинические изменения происходят именно в продольном, а не в радиальном или циркулярном направлении смещения миокарда.

Практический интерес заслуживает применение спекл-трекинг ЭхоКГ при артериальной гипертензии. Показано снижение глобального продольного стрейна у гипертоников еще до развития гипертрофии ЛЖ [12]. При этом более выраженные изменения продольного глобального стрейна, стрейн-рейта ЛЖ и увеличение твиста ЛЖ (преимущественно за счет апикальной ротации) зарегистрированы у больных с более низкой толерантностью к физическим нагрузкам [23–26].

Цель исследования. Оценка диагностической точности глобальной продольной деформации левого желудочка для прогнозирования типа поражения коронарных артерий у больных ИБС с сохранной систолической функцией ЛЖ.

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 66 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, с сохранной систолической функцией ЛЖ, ФК II–III по Канадской классификации. Средний возраст пациентов соответствовал $53,9 \pm 5,6$ лет. Анализ систолической функции ЛЖ с определением фракции выброса (ФВ) и объемов ЛЖ (КДО и КСО) проводился из апикальной четырехкамерной и двухкамерной позиции и из парастернальной позиции по короткой оси на уровне папиллярных мышц с помощью традиционной эхокардиографии (методом Симпсона) и технологии Velocity Vector Imaging (VVI). Также с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ анализировали показатели деформации – стрейн (S) и скорость движения миокарда (SR) [19]. ЭхоКГ-исследование выполняли на аппарате Siemens Acuson x 700 (Германия) секторным датчиком с частотой 4,0 МГц, в В-, М-, D-режимах и режиме цветного доплеровского картирования. Изображение (CDMI) было записано на протяжении трех сердечных циклов в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиография (ASE) [13]. Изображения были сохранены в цифровом виде в формате кинопетли в памяти сканера. Сохраненные в цифровом виде наборы данных CDMI обрабатывались в автономном режиме с помощью программного обеспечения Tomtec (Германия).

Пациенты были разделены на две группы: в первую группу вошли 45 пациентов с ишемической болезнью сердца с сохранной фракцией выброса ЛЖ; во вторую группу – 21 здоровый пациент. В обеих группах пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Данные больных с ИБС приведены в табл. 1.

Общая характеристика больных ИБС ($M \pm SD$), n (%)

Показатели	Больные с ИБС (n=45)	Здоровые пациенты (n=21)
Возраст, года	53,9 ± 7,6	54,7 ± 5,1
Пол (муж/жен) n (%)	28/17 (62,2%/37,8%)	14/7 (66,7%/33,3%)
ИМТ, кг/м ²	26,7 ± 3,9	24,8 ± 5,9
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (35,6%)	–
Артериальная гипертензия I ст., n (%)	40 (88,9%)	–
Сахарный диабет, n (%)	11 (24,4%)	–

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Статистический анализ проводили с использованием пакета компьютерных программ Microsoft STATISTICA 6,0 для Windows. При выполнении анализа использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Анализ качественных признаков проводился посредством таблиц сопряженности с использовани-

ем критерия χ^2 Пирсона или двухстороннего точного критерия Фишера.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе объемных показателей ЛЖ (КДО, КСО) отмечались межгрупповые различия ($P < 0,05$). При этом систолическая функция ЛЖ статистически значимых различий между двумя группами не имела (табл. 2).

Таблица 2

Количественные показатели технологии Velocity Vector Imaging (VVI)

Показатели	Пациенты с ИБС (n = 45)	Здоровые (n = 21)
КДО, мл	138,8 ± 32,9 [^]	99,7 ± 16,8
КСО, мл	68,5 ± 12,7 [^]	33,2 ± 8,9
ФВ, %	59,8 ± 6,4	66,7 ± 9,8

Примечание: КДО – конечно-диастолический размер; КСО – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; [^] – $P < 0,05$ – достоверность различия между группами.

Деформация (стрейн, strain, S) волокон миокарда представляет собой изменение их длины (смещение) во время сокращения и расслабления миокарда, выраженное в процентах. Другими словами, стрейн – это деформация объекта относительно его первоначальной длины [27]. Укорочение представляют отрицательными значениями, удлинение – положительными [13]. Следовательно, в фазу систолы укорочение продольных и циркулярных волокон выражается отрицательными значениями. Продольное сокращение отражает фактически насосную работу ЛЖ в продольной оси. В норме систолический стрейн миокардиального волокна составляет в среднем около 20%. Снижение этого показателя является маркером нарушения деформации. Таким образом, систолический стрейн, или деформация, отражает изменение толщины или длины сегмента стенки.

Скорость, с которой происходит это изменение, или так называемый градиент деформации, отражает показатель стрейн рейт (strain rate), или скорость деформации (SR, с⁻¹) [6, 13]. По данным авторов [13, 14], скорость деформации представляет собой скорость взаимного смещения двух точек, находящихся на фиксированном расстоянии. Важно отметить, что графическое изображение стрейн рейта имеет систолическую и диастолическую составляющие. Так, в норме в систолу происходит укорочение продольных волокон миокарда (негативный стрейн рейт), в диастолу – удлинение (позитивный стрейн рейт). Циркулярный стрейн рейт отражает укорочение волокон миокарда в систолу (негативный стрейн рейт) и удлинение в диастолу (позитивный стрейн рейт) [14].

Таблица 3

Средние показатели систолического стрейна (S) и стрейн рейта (SR) левого желудочка у пациентов обеих групп

Показатель	Больные с ИБС (n = 45)	Здоровые пациенты (n = 21)	p
Продольные показатели			
S, %	-13,90 ± 4,77	-21,93 ± 4,00	0,001
SR, с ⁻¹	-1,18 ± 0,26	-1,67 ± 0,26	0,05

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; S – стрейн; SR – стрейн рейт.



Так, в нашем исследовании показатели продольного стрейна были статистически значимо ниже в группе пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами: $S = -13,90 \pm 4,77\%$ ($p = 0,001$). Аналогично показателям деформации у больных ИБС установлено снижение показателей скорости деформации по сравнению со здоровыми лицами: $SR = -1,18 \pm 0,26 \text{ c}^{-1}$ ($p = 0,05$).

Всем пациентам была выполнена коронарография (КАГ) с последующей реваскуляризацией миокарда. Согласно полученным результатам КАГ,

пациенты с ИБС были распределены на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 26 пациентов, у которых было обнаружено одно- или двухсосудистое поражение коронарного русла; во 2 подгруппу были включены 19 пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. Показатели систолической функции, деформации (стрейн) и скорости деформации (стрейн рейт) ЛЖ были сопоставлены между вышеперечисленными подгруппами (табл. 4).

Таблица 4

Количественные показатели технологии Velocity Vector Imaging (VVI) у больных ИБС в зависимости от степени поражения коронарного русла

Показатели	1 группа		2 группа	
	Одно- или двухсосудистое поражение КА, % (n = 26)		Многососудистое поражение, % (n = 19)	
КДО, мл	127,6 ± 32,9 [^]		149,1 ± 45,9	
КСО, мл	57,8 ± 10,2 [^]		79,1 ± 11,8	
ФВ, %	63,2 ± 3,27 [^]		53,5 ± 3,55	
S (%)	-15,37 ± 4,8 [^]		-11,18 ± 3,9	
RS (с ⁻¹)	-1,24 ± 0,24 [^]		-1,10 ± 0,28	

Примечание: Примечание: КДО – конечно-диастолический размер; КСО – конечно-систолический размер; ФВ – фракция выброса; S – strain-деформация; RS – скорость движения миокарда; [^] – $p < 0,05$ – достоверность различия между группами.

Степень выраженности систолической дисфункции у пациентов ИБС и многососудистым поражением КА была достоверно ниже, чем у пациентов ИБС с одно- или двухсосудистым поражением: ФВ = $53,5 \pm 3,55\%$ и $63,2 \pm 3,27\%$, соответственно ($p < 0,05$). Объемные показатели ЛЖ также достоверны выше во 2-й подгруппе больных. Показатели стрейна были статистически значимо ниже $S = -11,18 \pm 3,9\%$ ($p < 0,05$) в группе пациентов ИБС с многососудистым поражением КА, по сравнению с первой подгруппой: $-15,37 \pm 4,8\%$. Статистически значимое снижение показателей циркулярного стрейна у пациентов 1-й подгруппы обнаружено во всех сегментах. Аналогично показателям деформации у больных 2-й подгруппы установлено достоверно более выраженное снижение показателей систолической скорости

деформации по сравнению с 1-й подгруппой: $SR = -1,10 \pm 0,28 \text{ c}^{-1}$ и $SR = -1,24 \pm 0,24 \text{ c}^{-1}$ соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенные исследования продемонстрировали, что глобальный продольный стрейн может рассматриваться как количественный индекс глобальной функции ЛЖ при сохранной систолической функции левого желудочка и является индикатором многососудистого поражения коронарного русла. Обнаружение нарушений деформационных свойств миокарда левого желудочка особенно актуально в группе пациентов ИБС, посредством которой можно предопределить вероятность степени поражения коронарных артерий, что для получения более точных результатов требует изучение этой гипотезы на большей выборке больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Liebermann A.N., Weiss J.L., Jugdutt B.I., et al. Relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981; 63:739–746.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiography* 2005; 18(12): 1440–1463, <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005>.
- Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Под ред. Ю.А. Васюка. Российский кардиологический журнал 2012; 3(95): 1–28.
- Никитин Н.П., Клиланд Д.Д. Применение тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии в кардиологии. *Кардиология*, 2002; 3: 66–79.

5. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М: Видар-М; 2012.
6. Roes S.D., Mollema S.A., Lamb H.J. et al. Validation of echocardiographic two-dimension speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2009; 104(3): 312–317, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.03.040>.
7. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B. et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(5): 695–701, <http://dx.doi.org/10.1093/ejehocardiography/jep041>.
8. Kim H.D., Kim H.K., Kim M.K. et al. Velocity vector imaging in the measurement of left ventricular twist mechanics: head-to-head one way comparison between speckle tracking echocardiography and velocity vector imaging. *J Am Soc of Echocardiogr* 2009; 22(12): 1344–1352, <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2009.09.002>.
9. Blutz T., Lang C.N., van Bracht M. et al. Segmentorientated analysis of two-dimensional strain and strain rate as assessed by velocity vector imaging in patients with acute myocardial infarction. *Int J Med Sci* 2011; 8(2): 106–113, <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.8.106>.
10. Urheim S., Edvardsen T., Torp H. et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102(10): 1158–1164, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.10.1158>.
11. Васюк Ю.А., Алехин М.Н., Хадзегова А.Б. и др. Тканевая доплер-эхокардиография и векторный анализ скорости движения миокарда в оценке функционального состояния сердца. М: Анахарсис; 2007.
12. Takeuchi M., Borden W.B., Nakai H., et al. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* 2007; 28(22): 2756–2762, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm440>.
13. Gjesdal O., Hopp E., Vartdal T. et al. Global longitudinal strain measured by two-dimension speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(6): 287–296, <http://dx.doi.org/10.1042/CS20070066>.
14. Pislaru C., Abraham T.P., Belohalavek M. Strain and strain rate echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17(5):443–454.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ 2043 С/А ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СЕМЕЙНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

АЛИЕВА Р.Б., ХОШИМОВ Ш.У., ШЕК А.Б., НИЗАМОВ У.И., АБДУЛЛАЕВА Г.Ж., АХМЕДОВА Ш.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЎЗБЕКИСТОН АҲОЛИСИДА ОИЛАВИЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ПАСТ ЗИЧЛИГИ ЛИПОПРОТЕИНЛАР РЕЦЕПТОРЛАРИ ГЕНИНИНГ 2043 С/А ПОЛИМОРФИЗМИНИ ТАРКАЛИШИ

Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Шек А.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова Ш.С.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази

Текширув мақсади: ўзбек миллатига мансуб бўлган оилавий гиперхолестеринемия билан оғриган беморларда липид метаболизмасига нисбатан паст зичлиги липопротеин рецепторлари гени 2043 С/А полиморфизмининг таъсирини баҳолаш.

Тадқиқот материали ва усуллари. Асосий гуруҳни оилавий гиперхолестеринемияси (1-гуруҳ ОГХ) бор бўлган 50 нафар бемор ($49,1 \pm 10,4$ ёшдаги беморлар, 42% эркаклар) ташкил этди. Таққослаш гуруҳи (2-гуруҳ) ОГХ ташхиси қўйилмаган (ОГХсиз) 145 бемордан иборат эди (ёши $61,1 \pm 10,0$ йил, 50,3% эркаклар). ОГХ ташхиси қўйидаги мезонларга асосланиб қўйилди: умумий холестерин даражаси 8,5 ммоль/л дан ортиқ, ушбу беморда ёки биринчи даражали муносабатлардаги қариндошларида пай ксантомасининг мавжудлиги. Чиқиш мезони қондаги триглицеридларнинг даражаси 4,5 ммоль/л дан қўпайганлиги эди. Лаборатория кўрсаткичлари (липидлар спектри, глюкоза, гликирланган гемоглобин ва б.) ва инструментал тадқиқотлар (электрокардиография, эхокардиография, брахиоцефал артерияларни дуплекс сканерлаш) таҳлиллари ўтказилди. 195 та беморда паст зичлиги липопротеин рецепторлари гени 2043 С/А полиморфизмининг генетик текшируви ўтказилди.



Текширув натижалари. Генотип частоталарни тақсимлашнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ОГХ бўлган беморлар гуруҳида ПЗЛП рецепторлари 2043 C/A ген полиморфизмининг A/A геноти-пи кенг тарқалган эди (5 та бемор – 10%) ОГХсиз беморларга нисбатан (8 та бемор – 5,5%), ammo фарқ сезиларли бўлмаган ($p > 0,05$). ОГХ ва ОГХ бўлмаган гуруҳлардаги ўзбек миллатига мансуб беморлар ўртасида ПЗЛП 2043 C/A гени полиморфизмининг полиморфик маркерининг бошқа геноти-плари ва аллеллари частоталарининг тақсимланишида сезиларли фарқ аниқланмади. Липидлар спектри кўрсаткичларини солиштирганда ОГХ бўлган беморларнинг гуруҳида А аллел ташувчилари-да УХ, ТГ ва ПЗЛП миқдори йуқороқ даражада аниқланди ($367,4 \pm 102,1$ мг/дл, $336,8 \pm 447,5$ мг/дл ва $230,9 \pm 56,5$ мг/дл, мос равишда), бироқ А аллели бўлмаган беморларга бу кўрсаткичлар миқдори камроқ бўлганлиги намоён бўлди ($347,7 \pm 164,5$ мг/дл, $302,3 \pm 297,8$ мг/дл ва $221,9 \pm 88,3$ мг/дл, мос ра-вишда), лекин фарқ сезиларли бўлмаган.

Хулоса. Ўзбек миллатига мансуб бўлган оилавий гиперхолестеринемия билан хасталанган беморлар-да паст зичлили липопротеинлар, аполипопротеин В ва PCSK9 генлари бошқа аллеллари полиморф вариантларини касаллик олиб келишига узаро боғлиқлигини янада синчковлик билан ўрганиш керак.

SUMMARY

DISTRIBUTION OF 2043 C / A LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH FAMILIAL HETEROZYGOUS HYPERCHOLESTEROLEMIA IN THE UZBEK POPULATION

Alieva R.B., Khoshimov S.U., Shek A.B., Nizamov U.I., Abdullaeva G.Zh., Akhmedova S.S.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan

Objective: to evaluate the effect of the 2043 C / A polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene on lipid metabolism in patients with familial hypercholesterolemia of the Uzbek population.

Materials and methods. The main group (1st group FH) consisted of 50 patients with FH (age $49,1 \pm 10,4$ years of both sexes, 42% of men). The comparison group (2nd group) consisted of 145 patients with an excluded diagnosis of FH (non-FH) (age $61,1 \pm 10,0$ years, 50,3% of men). The diagnosis of FH was established on the basis of the following criteria: total cholesterol level is more than 8,5 mmol/l, the presence of tendon xanthomas in the subject or in relatives of the first degree of relationship. The exclusion criterion was an increase in serum triglycerides $\geq 4,5$ mmol/l. The analysis of laboratory parameters (lipid spectrum, glucose, glycated hemoglobin, etc.) and data of instrumental studies (electrocardiography, echocardiography, duplex scanning of the brachiocephalic arteries) were carried out. A genetic study of the 2043 C/A polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene was performed in 195 patients.

Results. The comparative analysis of the distribution of genotype frequencies revealed that in the group of patients with FH the A/A of 2043 C/A genotype of the LDLr gene polymorphism was more common (5 patients – 10%) than in the group with non-FH (8 patients – 5,5%), however, the differences were not significant ($P > 0,05$). In the distribution of frequencies of other genotypes and alleles of the polymorphic marker 2043 C/A of the polymorphism of the LDLr gene in the groups with FH and non-FH there was no significant difference in the Uzbek population. When comparing lipid indices, it was found that in the group of patients with FH the carriers of allele A had higher levels of TCh, TG and LDL ($367,4 \pm 102,1$ mg/dl, $336,8 \pm 447,5$ mg/dl and $230,9 \pm 56,5$ mg/dl, respectively), whereas in patients without a carrier of allele A these indicators were lower ($347,7 \pm 164,5$ mg/dl, $302,3 \pm 297,8$ mg/dl and $221,9 \pm 88,3$ mg/dl, respectively), but the difference was not significant.

Conclusion. It is necessary to continue the study of other polymorphic variants of the low-density lipoprotein receptor gene, apolipoprotein B and PCSK9 to determine their mutual influence on the development of familial hypercholesterolemia in the Uzbek population.

РЕЗЮМЕ

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ 2043 C/A ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СЕМЕЙНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Шек А.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова Ш.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

Цель исследования. Оценка влияния 2043 C/A полиморфизма гена рецептора липопротеидов низкой плотности на показатели липидного обмена у больных семейной гиперхолестеринемией узбекской популяции.

Материал и методы исследования. Основную группу (I группа СГХС) составили 50 больных с СГХС, (возраст – $49,1 \pm 10,4$ лет обоего пола, 42% – мужчины). Группу сравнения (II группа) составили 145 больных с исключенным диагнозом СГХС (неСГХС) (возраст – $61,1 \pm 10,0$ лет, 50,3% – мужчины). Диагноз СГХС устанавливали на основании следующих критериев: уровень ОХС – более 8,5 ммоль/л, наличие сухожильных ксантом у обследуемого или родственников первой степени родства. Критерием исключения являлось повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови – $\geq 4,5$ ммоль/л. Выполня-

ли анализ лабораторных показателей (липидный спектр, глюкоза, гликированный гемоглобин и т.д.) и данных инструментальных исследований (электрокардиография, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий). Генетическое обследование 2043 С/А полиморфизма гена рецептора липопротеидов низкой плотности выполнено у 195 пациентов.

Результаты. При сравнительном анализе распределения частот генотипов оказалось, что в группе больных с СГХС генотип А/А 2043 С/А полиморфизма гена рЛПНП встречается в 2 раза чаще – 5 пациентов (10%), чем в группе с неСГХС – 8 пациентов (5,5%), однако различия носили недостоверный характер ($P > 0,05$). В распределении частот других генотипов и аллелей полиморфного маркера 2043 С/А полиморфизма гена рЛПНП в группах больных СГХС и неСГХС лиц узбекской национальности не было выявлено различий. При анализе показателей липидов в группе больных с СГХС носители А-аллеля имели несколько более высокий уровень ОХС, ТГ и ХС ЛПНП ($367,4 \pm 102,1$, $336,8 \pm 447,5$ и $230,9 \pm 56,5$) относительно больных без носительства А-аллели ($347,7 \pm 164,5$, $302,3 \pm 297,8$ и $221,9 \pm 88,3$), однако различия носили недостоверный характер.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение других полиморфных вариантов гена рецептора липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина В и PCSK9 для выяснения их взаимного влияния на развитие семейной гиперхолестеринемии в узбекской популяции.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – генетическое аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое мутацией генов, влияющих на обмен липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В результате это приводит к ускоренному развитию атеросклеротического поражения сосудов, преимущественно, коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца (ИБС) в молодом возрасте [1]. При исследовании больных СГХС у 61,5% была диагностирована ИБС и у 31% – инфаркт миокарда [2].

Рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) относится к семейству гомологичных по структуре клеточных поверхностных рецепторов, которые свернуты в эндоплазматическом ретикулуме и функционируют как эндоциты и сигнальные рецепторы, вовлеченные во множество клеточных процессов [3].

Мутации в гене рецептора ЛПНП у большинства пациентов ведут к нарушению функции белка через формирование аномалий конфигурации рецептора. В исследованиях было показано, что мутационные повреждения в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (рецептора ЛПНП) могут приводить к развитию тяжелой гиперхолестеринемии и инфаркту миокарда уже в раннем возрасте. На сегодняшний день в мире известно более 900 мутаций в гене рецептора ЛПНП, приводящих к развитию СГХС.

Однако, фенотипические проявления мутации гена рецептора ЛПНП характеризуются значительной вариабельностью. Так, наличие мутации гена не всегда сопровождается гиперхолестеринемией, а последняя не всегда приводит к клинически выраженной атеросклеротической патологии. Это связано с типом генетической мутации, наличием дополнительных факторов риска развития атеросклероза [4].

Таким образом, исследование генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем липидов крови, является практически важным.

Цель исследования. Оценка влияния 2043 С/А полиморфизма гена рецептора липопротеидов

низкой плотности на показатели липидного обмена у больных семейной гиперхолестеринемией узбекской популяции.

Материал и методы исследования. Основную группу (I группа СГХС) составили 50 больных с СГХС (возраст – $49,1 \pm 10,4$ лет, обоего пола, 42% – мужчины). Группу сравнения (II группа) составили 145 больных с исключенным диагнозом СГХС (неСГХС) (возраст $61,1 \pm 10,0$ лет, 50,3% – мужчины) (табл. 1).

Диагноз СГХС устанавливали на основании следующих критериев: уровень ОХС – более 8,5 ммоль/л, наличие сухожильных ксантом у обследуемого или родственников первой степени родства. На момент включения у пациентов с СГХС были исключены вторичные причины нарушений липидного обмена: декомпенсированный сахарный диабет (гликированный гемоглобин $> 6,5\%$), гипо- или гипертиреоз (T_4 , тиреотропный гормон $\geq 1,5$ верхней границы нормы), почечная (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²) или печеночная недостаточность (уровень общего билирубина 20,5 мкмоль/л). Критерием исключения являлось повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови – $\geq 4,5$ ммоль/л. Также не включались пациенты с острым коронарным синдромом, после проведенных эндоваскулярных или хирургических методов лечения в течение последних 6 месяцев. Из исследования исключались лица, принимающие участие в других клинических исследованиях, а также страдающие алкоголизмом или употребляющие наркотические средства.

Для оценки липидного спектра и маркеров воспаления изучали следующие параметры: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок, биохимические показатели (АЛТ, АСТ, КФК) на анализаторе Daytona (Randox, Ireland).

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводили на «SIEMENS» Acuson X700 (Германия) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м].

Генетическое обследование 2043 С/А полиморфизма гена рецептора липопротеидов низкой плотности выполнено у 195 пациентов. Выделение ДНК производили из цельной крови с помощью набора «Diatom™ DNA Prep 200» по стандартному протоколу фирмы производителя (лаборатория ИзоГен Россия). Типирование образцов ДНК производилось с использованием системы энзиматической амплификации ДНК. Для проведения ПЦР амплификации использовали наборы лаборатории СибЭнзим (Россия).

Статистический анализ проводили с использованием пакета компьютерных программ Microsoft STATISTICA 6,0 для Windows. При выполнении анализа использовали t-критерий Стьюдента.

Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$. Для оценки различий биохимических показателей в группах исследования использовали непараметрический критерий Вилкоксона и Манна – Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты. Анализ клинического состояния (см. табл. 1) показал, что несмотря на то, что больные СГХС, включенные в исследование, были в среднем на 12 лет моложе, у них в анамнезе в 2 раза чаще встречался инфаркт миокарда, в 3 раза – инсульт и в 1,5 раза – чрескожное коронарное вмешательство. При этом у них в большей степени отмечалось утолщение комплекса интимы-медиа сонных артерий и количество атеросклеротических бляшек было больше.

Таблица 1

Исходные клиничко-гемодинамические параметры у больных I и II группы ($M \pm SD$, n (%))

Показатели	I, СГХС (n = 50)	II, неСГХС (n = 145)
Средний возраст, годы	49,1 ± 10,4***	61,1 ± 10,0
Пол (муж/жен)	21/29 (42%/58%)	73/72 (50,3%/49,7%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	46 (92%)	125 (86%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	29 (58%)***	42 (29%)
Сахарный диабет	18 (36%)	47 (32,4%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	5 (10%)	4 (2,8%)
Аортокоронарное шунтирование	5 (10%)	9 (6,2%)
Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием	13 (26%)	26 (18%)
КИМ слева, мм	1,15 ± 0,24**	1,04 ± 0,19
КИМ справа, мм	1,17 ± 0,20**	1,02 ± 0,13
Наличие АСБ слева	33 (66%)	74 (51%)
Наличие АСБ справа	33 (66%)*	65 (44,8%)
% стеноза слева	43,9%*	28,3%
% стеноза справа	44,6%*	27,1%

Примечание: *, **, *** – $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ достоверность различия между I и II группами.

При анализе уровней липидов видно (табл. 2), что все включенные лица с СГХС имели значительное повышение ОХС и ХС ЛПНП. Так, пациенты I группы имели достоверно более высокий уровень ОХС ($355,9 \pm 140,8$ $P < 0,001$), ХС ЛПНП ($223,5 \pm 76,6$ $P < 0,001$) и КА ($7,4 \pm 6,3$ $P < 0,001$) по

сравнению со II группой ($201,3 \pm 32,0$, $120,7 \pm 25,1$ и $3,9 \pm 1,1$), соответственно. Вышеперечисленные изменения уровня липидов обусловили значительно более высокий уровень коэффициента атерогенности ($7,4 \pm 6,3$) – интегрального показателя дислипидемии в группе больных СГХС (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение показателей липидного спектра у больных семейной и несемейной гиперхолестеринемией ($M \pm SD$, n (%))

Показатели	I группа (СГХС) n = 50	II группа (неСГХС) n = 145
ОХС, мг/дл	355,9 ± 140,8***	201,3 ± 32,0
ТГ, мг/дл	238,1 ± 124,5*	187,5 ± 103,6
ХС ЛПВП, мг/дл	46,5 ± 12,0	42,6 ± 9,4
ХСЛПОНП, мг/дл	48,1 ± 24,9*	37,7 ± 20,7
ХС ЛПНП, мг/дл	223,5 ± 76,6***	120,7 ± 25,1
КА, отн.ед.	7,4 ± 6,3***	3,9 ± 1,1

Примечание: *, **, *** – $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ достоверность различия между группами.

При сравнительном анализе распределения частот генотипов (табл. 3) оказалось, что в

группе больных СГХС генотип А/А 2043 С/А полиморфизма гена рЛПНП встречается в 2 раза

чаще – 5 (10%), чем в группе неСГХС, – 8 (5,5%), однако различия имели недостоверный характер ($P > 0,05$). В распределении частот других генотипов и аллелей полиморфного маркера 2043 С/А полиморфизма гена рЛПНП в группах больных СГХС и неСГХС лиц узбекской национальности значительных различий не выявлено.

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей 2043 С>А полиморфизма гена рЛПНП у больных семейной и несемейной гиперхолестеринемией лиц узбекской национальности (n, %)

Генотипы и аллели	I, СГХС (n = 50)	II, неСГХС (n = 145)
С/С	29 (58%)	88 (60,7%)
С/А	16 (32%)	49 (33,8%)
А/А	5 (10%)	8 (5,5%)
С	74 (74%)	225 (77,6%)
А	26 (26%)	65 (22,4%)

Как известно, показатели липидного обмена у больных СГХС генетически детерминированы, в связи с чем могут иметь этнические различия. Для сравнительного анализа уровня липидов крови в зависимости от генотипа 2043 С>А полиморфизма гена рЛПНП мы объединили группы с генотипом С/А и А/А в одну – группу носителей А-аллеля (табл. 4). При анализе уровня липидов в группе больных с СГХС носители А-аллеля имели несколько высокий уровень ОХС, ТГ и ХС ЛПНП ($367,4 \pm 102,1$, $336,8 \pm 447,5$ и $230,9 \pm 56,5$) относительно больных с неА-носителями ЛПНП ($347,7 \pm 164,5$, $302,3 \pm 297,8$ и $221,9 \pm 88,3$), однако различия носили недостоверный характер.

Также различия по уровню ОХС и ХС ЛПНП не были отмечены в группе больных с неСГХС. Уровень ТГ был несколько выше в группе неА-носителей ($195,4 \pm 117,7$, $P < 0,05$) по сравнению с А-носителями ($166,8 \pm 83,9$).

Таблица 4

Сравнение уровня липидов у больных семейной и несемейной гиперхолестеринемией в зависимости от генотипов 2043 С>А полиморфизма гена рЛПНП (M \pm SD, n (%))

Показатели	I, больные СГХС (n = 50)		II, больные неСГХС (n = 145)	
	неА-носители (генотип С/С), n = 29	А-носители (генотипы С/А + А/А), n = 21	неА-носители (генотип С/С), n = 88	А-носители (генотипы С/А + А/А), n = 57
ОХС, мг/дл	$347,7 \pm 164,5$	$367,4 \pm 102,1$	$209,0 \pm 32,7$	$198,2 \pm 37,4$
ТГ, мг/дл	$302,3 \pm 297,8$	$336,8 \pm 447,5$	$195,4 \pm 117,7^*$	$166,8 \pm 83,9$
ХС ЛПВП, мг/дл	$48,4 \pm 12,9$	$43,8 \pm 10,4$	$44,4 \pm 10,3$	$42,0 \pm 9,8$
ХСЛПОНП, мг/дл	$60,5 \pm 59,6$	$68,4 \pm 89,2$	$39,1 \pm 23,5$	$32,9 \pm 16,9$
ХС ЛПНП, мг/дл	$221,9 \pm 88,3$	$230,9 \pm 56,5$	$125,7 \pm 24,8$	$100,2 \pm 32,7$
КА, отн.ед.	$7,2 \pm 7,1$	$7,7 \pm 5,2$	$3,9 \pm 1,1$	$3,4 \pm 1,2$

Примечание: ***,*** – $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ достоверность различия между группами СС – генотипом и А-носителями.

Обсуждение. Имеющиеся данные свидетельствуют, что ИБС у пациентов с гетерозиготной СГХС развивается в среднем на 10 лет раньше, чем в общей популяции [5]. Для больных СГХС при отсутствии лечения риск раннего развития ИБС повышен приблизительно 20-кратно по сравнению с риском для общей популяции. ОИМ у наших пациентов с СГХС является наиболее частым проявлением ИБС (58% перенесли в анамнезе ОИМ). У больных с СГХС повышен риск развития атеросклероза сонных артерий и ишемического инсульта [6], однако данные о частоте встречаемости инсульта среди лиц с СГХС противоречивы [7]. По данным Н. Mabuchi и соавт. [8], частота инсульта как причина смерти у пациентов с СГХС составляла 10%, что было сопоставимо с общепопуляционными показателями. По результатам наших данных, 10% больных с СГХС перенесли инсульт и у 66% больных обнаружены атеросклеротические бляшки в сонных артериях.

Гиперхолестеринемия у больных с гетерозиготной формой СГХС отмечается с рождения, и ее выраженность нарастает с возрастом. Уровень общего холестерина у этих больных в 2 раза выше, чем у здоровых, и составляет приблизительно 9–14 ммоль/л. При этом уровень ТГ и ХС ЛПВП обычно не повышен [9]. В мире, в основном, гетерозиготной СГХС страдает 1 из 500 человек в популяции, тогда как гомозиготной СГХС 1 из 1 миллиона людей. Однако, болезнь встречается гораздо чаще в некоторых популяционных группах, в большинстве случаев, это связано с мутацией гена рЛПНП. Эти популяции включают: Франко-Канадскую, Ливанскую, Финнскую и евреев Ашкенази. В классическом исследовании Abifadel et al [10] было исследовано 54 пробанда с ГесГ ливанской популяции, при этом 2043 С/А мутация гена LDL рецепторов была обнаружена у 44 пациентов (81,5%).



Важный вопрос, который также обсуждается, – роль генетического метода при постановке диагноза СГХС. Прежде всего – это проведение каскадного скрининга и подтверждение диагноза СГХС у родственников. Однако было показано, что концентрация ХС ЛПНП отличается у носителей и неносителей мутации рЛПНП среди пациентов с СГХС. При этом уровень ХС ЛПНП, выше которого увеличивается число пациентов с мутациями

рЛПНП, имеет этнические различия и отличается в различных популяциях.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение других полиморфных вариантов гена рецептора липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина В и PCSK9 для выяснения их взаимного влияния на развитие семейной гиперхолестеринемии в узбекской популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watts G.F., Giddins S., Wierzbicki A.S. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014; 171 (3): 309–25.
2. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В.. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив* 2009; 81 (9): 23–83.
3. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia; implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999. 142. P. 105–112.
4. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Med* 2007; 4 (4): 214–25.
5. Beaumont V.B., Jacotot B., Beaumont J.L. Ischemic disease in men and women with familial hypercholesterolemia and xanthomatosis – A comparative study of genetic and environmental factors in 274 heterozygous cases. *Atherosclerosis.* 1976. 24. P. 441–450.
6. Kaste M., Koivisto P. Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke.* 1988; 19 (9): 1097–1005.
7. Mabuchi H., Miyamoto S., Ueda K., Oota M. Et al. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1986; 61 (1): 1–6.
8. Mabuchi H., Miyamoto S., Ueda K., Oota M. Et al. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1986; 61 (1): 1–6.
9. Кухарчук В.В., Малышева П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология.* 2009; (1): 76–83.
10. Abifadel M., Rabès J.P., Devillers M., Munnich A., Erlich D., Junien C., Varret M., Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat.* 2009 Apr; 30(4):520–9. doi: 10.1002/humu.20882.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА БОЛЬНЫХ, ПРОЛЕЧЕННЫХ В УСЛОВИЯХ РСНПМЦК

НАГАЕВА Г.А., АМИНОВ А.А., МАМУТОВ Р.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИНИНГ МИЛЛИЙ РЕГИСТРИ. РИКИАТМ ШАРОИТИДА ДАВОЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ ТАХЛИЛ ҚИЛИШНИНГ ДАСТАБКИ НАТИЖАЛАРИ

Нагаева Г.А., Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон

Ушбу мақолада 2018 йилда бошланган ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) бўйича Миллий Регистрнинг дастлабки натижалари келтирилган.

Тадқиқот материали ва услублари: ЎМИ ўтказган беморларни мониторинг қилиш ва зарур ҳагда тўлақонли ахборот йиғиш учун РИКИАТМ нинг ЮҚТК парофилактикаси бўлими ходимлари томонидан махсус сўровнома – «регистр картаси» ишлаб чиқилди. Тақдим этилган мақолада 2018 йил ичида РИКИАТМ шароитида ЎМИ ташхиси билан даволанган 202 та беморнинг анкета маълумотлари дастлабки таҳлили баён қилинган.

Натижалар: ЎМИ миокард шикастланиши чуқурлигидан қатъий назар аёлларга нисбатан кўпроқ эр-кактарда учраган (мувофиқ равишда 56 тага қарши 146 та). 56–65 ёшдаги беморлар тоифаси ЎМИ

ривожланиши муносабатида мойилроқлиги аниқланди, бунда эркаларда ўМИ аёлларга нисбатан ёшроқ вақтида ривожланади ($p < 0,001$). Текширилаётган танловда Q ли ўМИ Q сиз ўМИ га нисбатан кўпроқ (мувофиқ равишда 59,9% 40,1% га қарши) ва асосан ёш шахсларда учраган (Q ли ўМИ ўтказган беморлар ўртача ёши Q сиз ўМИ ўтказган беморларга нисбатан 2,9 ёшга камроқ бўлган). Умуман гуруҳ бўйича ўМИ энг кўп чап қоринчанинг олдинги деворида локализация бўлган (90 та (40,1%) беморда), циркуляр ўМИ энг кам ҳолларда учраган (7 та (3,5%) беморда). Q ли ўМИ да кўпинча чап қоринчанинг олдинги ва ён девори, Q сиз ўМИ да эса орқа ва олдинги-септал деворлар шикастланган. Стенотик шикастланишлар учраши таққослама $\geq 50\%$ бўлишига ва TIMI шкаласи бўйича учтадан ортиқ хавф омили мавжудлигига қарамай, Q ли ўМИ да ўлим хавфи юқори бўлган беморлар сони Q сиз ўМИ га нисбатан кўпроқ бўлган, бироқ фарқ ишончлилик даражасига етмаган.

Хулоса: ўМИ бўйича Миллий регистрнинг дастлабки натижалари ўМИ ривожланиши хавфининг асосий омилларини объектив аниқлаш, уларнинг касаллик кечишига таъсирини баҳолаш ва нохуш прогнознинг эҳтимол қилинган предикторларини аниқлаш мақсадида кейинги маълумотларни йиғиш ва таҳлил қилиш зарурати тўғрисида далолат беради.

Калит сўзлар: ўткир миокард инфаркти (ўМИ), махсус сўровнома – «регистр картаси», ўМИ ривожланиши хавфининг асосий омиллари.

SUMMARY

NATIONAL REGISTRY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. PRELIMINARY RESULTS OF THE ANALYSIS OF PATIENTS TREATED IN THE CONDITIONS OF RSSPMCC

Nagaeva G.A., Aminov A.A., Mamutov R.Sh.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan

This article presents the preliminary results of the National Register of Acute Myocardial Infarction (AMI), which began in 2018.

Material and methods of research: To conduct monitoring of patients with AMI and to collect the necessary and complete information, a special questionnaire was developed by the staff of the Department of Prevention of CVD of the RSSPMCC – the «registry card». The presented article describes a preliminary analysis of the database of personal data of 202 patients with AMI treated in the conditions of the RSSPMCC for 2018.

Results: MI was more common in men than in women (146 vs. 56, respectively), regardless of the depth of myocardial damage. The age category of 56–65 years was the most critical in terms of the development of AMI, while in men, AMI develops at a younger age than in women ($p < 0,001$). In the studied sample, AMI with Q was more common than AMI without Q (59,9% versus 40,1%, respectively), and mostly in young individuals (the average age of AMI patients with Q was 2,9 years younger than in AMI patients without Q). In a general group, AMI was most often localized on the anterior wall of the left ventricle – 90 (44,6%) patients; circular AMI was found in the smallest number of cases – 7 (3,5%) patients. In cases of AMI with Q, the anterior and lateral walls of the left ventricle were most often affected, while in AMI without Q, the posterior and anterior septal walls were affected. Despite the comparability of the incidence of stenotic lesions $\geq 50\%$ and more than three risk factors on the TIMI scale, however, with AMI with Q, the number of patients with a high percentage of risk of death was higher than with AMI without Q, although the difference did not reach the confidence level.

Conclusion: Preliminary results of the National Register of AMI indicate the need for further collection and analysis of information in order to objectively identify the main risk factors for AMI, assess their impact on the further course of the disease and, possibly, identify predictors of an unfavorable prognosis.

Key words: acute myocardial infarction, special questionnaire – «card-register», risk factors for AMI.

РЕЗЮМЕ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА БОЛЬНЫХ, ПРОЛЕЧЕННЫХ В УСЛОВИЯХ РСНПМЦК

Нагаева Г.А., Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

В данной статье приводятся предварительные результаты начатого в 2018 году Национального Регистра по острому инфаркту миокарда (ОИМ).

Материал и методы исследования. Для проведения мониторинга больных с ОИМ и сбора необходимой и полноценной информации сотрудниками отдела Профилактики ССЗ РСНПМЦК был разработан специальный опросник – «карта-регистр». В представленной статье описывается предварительный анализ базы анкетных данных 202 пациентов, пролеченных в условиях РСНПМЦК с диагнозом ОИМ, за 2018 год.

Результаты. ОИМ чаще встречался у мужчин, чем у женщин (146 против 56 соответственно) независимо от глубины повреждения миокарда. Возрастная категория 56–65 лет оказалась наиболее критичной в плане развития ОИМ, при этом у мужчин ОИМ развивается в более молодом возрасте, чем у женщин ($p < 0,001$). В исследуемой выборке ОИМсQ встречался чаще, чем ОИМбезQ (59,9 против



40,1% соответственно), и преимущественно у молодых лиц (средний возраст больных ОИМсQ оказался на 2,9 года младше, чем у больных ОИМбезQ). В целом по группе наиболее часто ОИМ локализовался по передней стенке левого желудочка – 90 (44,6%) больных, циркулярный ОИМ встречался в наименьшем количестве случаев – 7 (3,5%) больных. При ОИМсQ наиболее часто поражаются передняя и боковая стенки левого желудочка, а при ОИМбезQ – задняя и переднесептальная стенки. Несмотря на сопоставимость встречаемости стенотических поражений $\geq 50\%$ и более трех ФР по шкале TIMI, тем не менее, при ОИМсQ количество больных с высоким процентом риска смерти оказалось выше, чем при ОИМбезQ, хотя разница не достигала уровня достоверности.

Заключение. Предварительные результаты Национального регистра по ОИМ свидетельствуют о необходимости дальнейшего сбора и анализа информации с целью объективного выявления основных факторов риска развития ОИМ, оценки их влияния на дальнейшее течение заболевания и возможного выявления предикторов неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, специальный опросник – «карта-регистр», факторы риска развития ОИМ.

Актуальность. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – одно из наиболее частых проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) и одна из наиболее частых причин смерти среди населения развитых стран. В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости ОИМ, особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Несмотря на повсеместное снижение госпитальной летальности от ОИМ, общая смертность от этого заболевания до сих пор остается высокой, достигая 30–50% от общего числа заболевших. По данным всемирной статистики, частота ОИМ среди мужчин старше 40 лет, проживающих в городах, колеблется в разных регионах мира от 2 до 6 на 1000, у женщин ОИМ наблюдается в 1,5–2 раза реже [1]. Эпидемиологическая ситуация в Республике Узбекистан в отношении ССЗ свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции высоким показателям заболеваемости и смертности: на долю ССЗ приходится 59,1–59,3% от общей смертности. При этом смертность от ССЗ до 91% обусловлена ИБС и артериальной гипертензией (АГ) в виде их осложнений (ОИМ или мозговой инсульт). В Республике Узбекистан ежегодно регистрируется около 15 тыс. случаев ОИМ, около 60% пациентов умирает на догоспитальном этапе, что делает важным изучение различных аспектов частоты распространения ОИМ, особенностей его возникновения и течения, а также оценку оказываемой медицинской помощи на различных этапах лечения [2].

Ценным источником знаний по оценке качества лечения больных с ОИМ являются данные национальных и международных регистров, проводимых в последние годы [3–5]. Важность организации регистров ОИМ была подчеркнута в последнем обновлении рекомендаций ACCF и АНА [6].

В связи с вышеизложенным, в последние годы на первый план выходит задача создания Национального Регистра ОИМ, что и было положено в основу научного проекта отдела Профилактики ССЗ РСНПМЦК. В данной статье приводятся предварительные результаты начатого в 2018 году Национального Регистра ОИМ.

Материал и методы исследования. Для проведения мониторинга больных с ОИМ и сбора не-

обходимой и полноценной информации сотрудниками отдела Профилактики ССЗ РСНПМЦК был разработан специальный опросник, включающий в себя основные параметры клинического состояния, лабораторно-функциональные характеристики, специфические шкалы и проводимое лечение (в дальнейшем будет называться «карта-регистр»).

Объем карты-регистра занимает полных 3 листа форматом А4. Основной акцент при сборе информации и заполнении карты-регистра производился на обширности / глубине (т.е. учитывался ОИМ с зубцом Q или ОИМ без зубца Q) и локализации (т.е. какие именно стенки ЛЖ) кардиального повреждения, наличии тех или иных ФР и сопутствующих патологических состояний, а также на региональной принадлежности пациента (т.е. из городской или сельской местности). Также в карте-регистра мы постарались учесть моменты медикаментозного и инвазивно-хирургического лечения для дальнейшего сопоставления полученной информации с международными данными.

Карта-регистр использовалась в двух вариантах – бумажный и электронный (в виде базы данных в формате Excel). Электронный вариант представлял собою копию бумажного варианта с аналогичными вопросами.

В представленной статье описывается предварительный анализ базы анкетных данных 202 пациентов, пролеченных в условиях РСНПМЦК с диагнозом ОИМ, за 2018 год.

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

- Пациенты должны удовлетворять критериям включения.
- Участие пациента не должно влиять на подходы к его терапии.
- Включение пациента в регистр должно сопровождаться его регистрацией в базе данных регистра.

Критерии включения

В регистр включались пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, госпитализированные в соответствующие стационары по поводу ОИМ. ОИМ диагностировался на основании общепринятых критериев:

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

Критерии исключения

- Возраст младше 18 и старше 75 лет.

Статистический анализ полученных результатов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ «STATISTICA 6». Вычисляли среднее арифметическое (M) и среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD). Во избежание статистической неточности анализ сопровождался проверкой нормальности распределения клинических признаков. Для сравнения арифметических средних двух групп использовался t-критерий Стьюдента. Для оценки наличия связей между показателями проводился корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовался критерий χ^2 . В случаях, когда число данных в сравниваемых

группах было меньше 30 и хотя бы в одной группе было меньше 5, результаты проверяли точным методом Фишера.

Все значения представлены в виде средней арифметической \pm стандартное отклонение (M \pm SD). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. За время проведения исследования была собрана информация об 1.009 больных с ОИМ из всех областей РУз, из них в условиях ОКД было пролечено 807 больных и в условиях клиники РСНПМЦК – 202 больных.

Предварительный анализ 807 больных ОИМ из ОКД показал, что 503 (62%) человека были мужчины и 304 (38%) – женщины. ОИМсQ наблюдался у 65% и ОИМбезQ – у 35% больных. Полный анализ 807 больных из ОКД еще не завершен, поскольку еще продолжается сбор информации и перенос ее из бумажной формы в электронную.

В данном фрагменте представлен анализ 202 больных, пролеченных в условиях РСНПМЦК.

Средний возраст обследуемых составил $60,1 \pm 9,9$ лет. Подробный анализ пациентов в возрастном аспекте представлен на рис. 1.

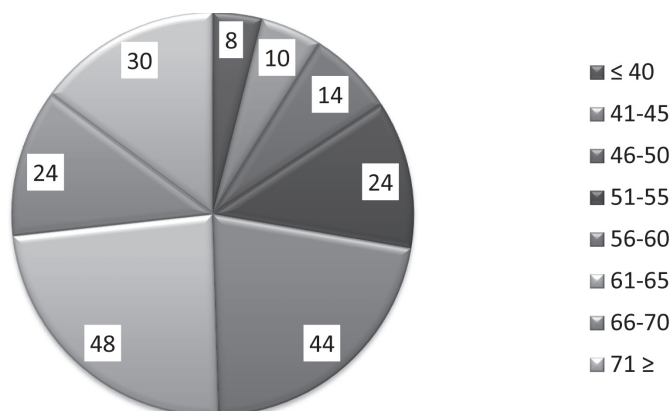


Рис. 1. Возрастные характеристики пациентов с ОИМ.

Примечание: данные представлены в абсолютных значениях.

Как видно на рис.1, наибольшее количество больных с ОИМ пришлось на возрастные категории 56–60 и 61–65 лет (44 (21,8%) и 48 (23,8%) больных соответственно). По 24 (по 11,9%) человека пришлось на возрастные категории 51–55 и 66–70 лет; 30 (14,8%) больных составили категорию старше 70 лет.

По гендерной принадлежности было установлено преобладание мужчин над женщинами: 146 (72,3%) – мужчины и 56 (27,7%) – женщины. Средний возраст лиц мужского пола составил $57,7 \pm 9,5$ лет; средний возраст лиц женского пола – $66,3 \pm 8,1$ лет ($p < 0,001$; ДИ – от-12,43 до-6,77).

При рассмотрении данных, в зависимости от нозологической структуры, было установлено следующее: ОИМсQ был диагностирован у 121 (59,9%) больного (из них 89 – мужчины и 32 –

женщины). Средний возраст больных ОИМсQ составил $57,8 \pm 9,6$ лет.

ОИМбезQ был диагностирован у 81 (40,1%) больного (из них 57 – мужчины и 24 – женщины). Средний возраст больных ОИМбезQ составил $60,8 \pm 10,2$ лет ($p = 0,035$).

Как видно из представленных данных, как в группе больных ОИМсQ, так и в группе больных ОИМбезQ преобладали лица мужского пола: 89 (44,1%) и 57 (28,2%) человек соответственно. Напротив, количество женщин было меньше – 32 (15,8%) и 24 (11,9%) соответственно, $p > 0,05$.

Анализ локализации кардиоваскулярных повреждений выявил, что наиболее часто ОИМ локализовался по передней стенке (ПС) левого желудочка (ЛЖ) – 90 (44,6%) больных. На втором месте по частоте встречаемости оказалась локализации

ОИМ по задней стенке (ЗС ЛЖ) – 59 (29,2%) больных. Циркулярный ОИМ (ОИМц) встречался в наи-

меньшем количестве случаев – 7 (3,5%) больных (рис. 2).

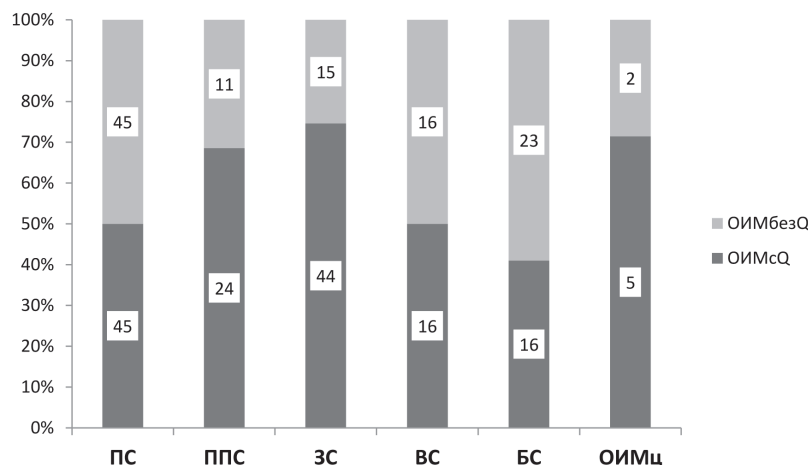


Рис. 2. Сравнительный анализ локализации поражений при ОИМсQ и ОИМбез Q.

Примечание: Данные представлены в абсолютных значениях; ПС – передняя стенка левого желудочка (ЛЖ); ППС – переднеперегородочная стенка ЛЖ; ЗС – задняя стенка ЛЖ; ВС – верхушечная область ЛЖ; БС – боковая стенка ЛЖ; ОИМц – циркулярный ОИМ.

При рассмотрении частоты локализации поражений в зависимости от глубины повреждения было установлено следующее. Как видно на рис.2, поражение передней (ПС) $p = 0,015$; $\chi^2 = 5,902$ и боковой стенки (БС; $p > 0,05$) наблюдалось с одинаковой частотой как у больных ОИМсQ, так и у больных ОИМбезQ (по 45 и по 16 больных соответственно). Поражения переднеперегородочной (ППС) $p > 0,05$; задней стенки (ЗС) $p = 0,010$ $\chi^2 = 6,634$; циркулярный ОИМ (ОИМц) $p > 0,05$ чаще отмечались у больных ОИМсQ (24 против 11; 44 против 15 и 5 против 2 больных, соответственно). Лишь поражение боковой стенки (БС) ЛЖ $p = 0,013$ $\chi^2 = 6,228$ оказалось прерогативой лиц ОИМбезQ (16 против 23 больных).

При проведении корреляционного анализа между локализацией поражения и гендерной принадлежностью респондентов какой-либо зависимости выявлено не было.

Одним из фрагментов исследования была оценка больных по шкале TIMI. Анализ сравнимых групп пациентов установил, что средний балл по TIMI у больных ОИМсQ составил $4,13 \pm 0,83$ и у больных ОИМбезQ – $3,49 \pm 0,94$ ($p < 0,001$). По шкале TIMI, суммарное количество баллов свыше 6 ассоциируется с высоким процентом (40,9%) риска смерти или развитием инфаркта миокарда. Анализ нашего исследования показал, что количество больных, набравших 6 баллов по шкале TIMI, в 1 группе составило 5 (4,1%) человек и во 2 группе – 2 (2,5%) больных ($p > 0,05$). При этом наличие стеноза $> 50\%$ в 1 группе регистрировалось в 9 (7,4%) и во 2 группе – в 6 (7,4%) случаях, а сумма $FR \geq 3$ в 1 группе имела место у 114 (94,2%) и во 2 группе – у 73 (90,1%) респондентов (оба $p > 0,05$). То есть,

несмотря на сопоставимость основных составляющих шкалы TIMI, тем не менее, группы различались по количеству пациентов с высоким процентом риска смерти.

Обсуждение. По своим особенностям регистры более близки к эпидемиологическим исследованиям. Fox K. в своей статье, посвященной регистрам по острым коронарным синдромам, утверждает, что дизайн эпидемиологических исследований не позволяет в полной мере описать особенности лечения и влияние этих особенностей на исходы лечения больных [7]. Основное отличие регистров от официальной статистики и некоторых эпидемиологических исследований в том, что регистры организованы как проспективные исследования, т.е. все процедуры исследования происходят по наступлении клинических исходов. Здесь же необходимо отметить, что медицинские данные, собираемые государственными службами, в настоящее время не отражают в полной мере всех аспектов, касающихся лечения обострений ИБС [8, 9]. При проведении нашего исследования мы также придерживались тактики проспективности, а при заполнении карт-регистра старались максимально точно зафиксировать всю необходимую информацию для обеспечения дальнейшего математического анализа и формирования логического заключения.

В исследовании R.F. Redberg [10] было показано, что женщины «предстают» перед врачами с клиникой ИБС на 10 лет позже, чем мужчины. При развитии ИМ женщины поступают в кардиологические стационары позже мужчин, что, возможно, связано с поздней обращаемостью, трудностями диагностики (часто встречаются атипичные фор-

мы течения ИБС) [11] и отсутствием настороженности врачей в отношении развития ИБС у женщин [12]. Аналогичная тенденция имела место и в нашем исследовании. Несмотря на то, что возрастная категория 56–65 лет оказалась наиболее критичной в плане развития ОИМ, тем не менее у мужчин ОИМ развивался в более молодом возрасте, чем у женщин ($57,7 \pm 9,5$ лет vs $66,3 \pm 8,1$ лет; $p < 0,001$)

Значимость основных факторов риска (ФР), особенности клинического течения ИМ, возможности диагностики и эффективность терапии, программа реабилитационных мероприятий обсуждаются преимущественно для мужской популяции [13, 14]. В нашем исследовании так же было показано, что в общей выборке пациентов преобладали мужчины (72,3 и 27,7% соответственно) как в группе ОИМсQ, так и в группе ОИМбезQ.

Ранняя стратификация риска лежит в основе выбора лечебной тактики. Известно, что современный подход к лечению больных с острой коронарной патологией предполагает обязательное распределение больных по степени риска наступления у них неблагоприятных событий – нового (повторного) ИМ или смерти [15]. Выделение больных с высоким риском осложнений позволяет применить по отношению к ним более «агрессивную» лечебную тактику, например, подвергнуть раннему инвазивному вмешательству [16]. Исходя из этих позиций на базе нашего регистра мы также попытались провести стратификацию риска у обследованных пациентов с помощью международной шкалы TIMI. Результаты предварительного анализа данных установили, что из 202 больных, в общей сложности, у 7 (3,5%) человек отмечался высокий риск по шкале TIMI, из которых 5 пациентов имели ОИМсQ.

Таким образом, предварительные результаты Национального регистра по ОИМ свидетельствуют о необходимости дальнейшего сбора и анализа информации с целью объективного выявления

основных ФР развития ОИМ, оценки их влияния на дальнейшее течение заболевания и возможного выявления предикторов неблагоприятного прогноза во взаимосвязи с клиническими обследованиями и проводимыми медицинскими и профилактическими мероприятиями.

Заключение. Предварительный анализ больных с ОИМ, пролеченных за 2018 год в условиях клиники РСНПМЦК, установил следующее:

1. ОИМ чаще встречался у мужчин, чем у женщин (146 против 56 соответственно), независимо от глубины повреждения миокарда.
2. Возрастная категория 56–65 лет оказалась наиболее критичной в плане развития ОИМ, при этом у мужчин ОИМ развивается в более молодом возрасте, чем у женщин ($p < 0,001$).
3. В исследуемой выборке ОИМсQ встречался чаще, чем ОИМбезQ (59,9 против 40,1% соответственно), и преимущественно у молодых лиц (средний возраст больных ОИМсQ оказался на 2,9 года младше, чем у больных ОИМбезQ).
4. В целом по группе наиболее часто ОИМ локализовался по передней стенке левого желудочка – 90 (44,6%) больных, циркулярный ОИМ встречался в наименьшем количестве случаев – у 7 (3,5%) больных. При ОИМсQ наиболее часто поражались передняя и боковая стенки левого желудочка, а при ОИМбезQ – задняя и переднесептальная стенки.
5. Несмотря на сопоставимость встречаемости стенотических поражений $\geq 50\%$ и более трех ФР по шкале TIMI, тем не менее, при ОИМсQ количество больных с высоким процентом риска смерти оказалось выше, чем при ОИМбезQ, хотя разница не достигала уровня достоверности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tang E.W., Wong C.K., Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post-acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007;153(1): 29–35.
2. Курбанов Р.Д., Алимухамедова Н.Р., Умаров Р.Т., Пулатова З.А., Мухамедова Д.А., Митропольская И.О. Роль наследственной отягощенности в распространении ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(5):18–22.
3. Fassa A.A., Urban P., Radovanovic D. et al AMIS Plus Investigators Trends in reperfusion therapy of ST segment elevation myocardial infarction in Switzerland: six year results from a nationwide registry. *Heart*. 2005; 91 (7):882–888.
4. Diercks D.D., Kontos M.C., Chen A.Y. et al. Utilization and Impact of Pre-Hospital Electrocardiograms for Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Data From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 161–166.
5. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.P. et al. International longitudinal registry of



- patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012;163(1):13–19.e1.
6. Алгоритм лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда без зубца Q) // МЗ РК. – 2012 г.
 7. Fox K.A.A. Registries and surveys in acute coronary syndrome. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2260–2262.
 8. Fassa A.A., Urban P., Radovanovic D. et al AMIS Plus Investigators Trends in reperfusion therapy of ST segment elevation myocardial infarction in Switzerland: six year results from a nationwide registry. *Heart.* 2005; 91 (7):882–888.
 9. Diercks D.D., Kontos M.C., Chen A.Y. et al. Utilization and Impact of Pre-Hospital Electrocardiograms for Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Data From the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) ACTION (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network) Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 161–166.
 10. Redberg R.F., Shaw L.J. Diagnosis of coronary artery disease in women. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2003. – Vol. 46 (3). – P. 239–258.
 11. Mueck A.O., Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. // *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents.* – 2015. – Vol. 3 (1). – P. 45–54.
 12. Stroud L.R., Salovey P., Epel E.S. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. // *Biol. Psychiatr.* 2012. – Vol. 52 (4). – P. 318–327.
 13. McAlister F.A., Lawson F.M., Teo K.K., Armstrong P.W. Randomized trials of secondary prevention programmes in coronary heart disease: systematic review. // *BMJ.* 2011. – Vol. 323 (7319). – P. 957–962.
 14. Lawor D.A., Ebrahim S., Smith G.D. Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. // *BMJ.* 2011. – Vol. 323. – P. 541–545.
 15. Anderson J.L. Adams CD., Anlman EM. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation. // *J AM Coll Cardiol.* 2007. – Vol. 7. – P. 474–89.
 16. Hamm C.W., Bassand P. The ESC Committee for Practice Guidelines. WCC 2006. Webcast, www.escardio.org.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ОТАМИРЗАЕВ Н.Р., ТУЛАБОЕВА Г.М., НУРАЛИЕВА Д.М., ХУСАНОВ А.А.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан

ХУЛОСА

ГОСПИТАЛ ЭТАПДАГИ НОСТАБИЛ СТЕНОКАРДИЯЛИ БЕМОРЛАРНИ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИК КУРСАТКИЧЛАРНИ ХУСУСИЯЛАРИ

Отамирзаев Н.Р., Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М., Хусанов А.А.

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти. Тошкент, Ўзбекистон.

Ностабил стенокардия (НС) билан оғриган 101 бемор текширилди. Ностабил стенокардияли беморларда ЮҚЧнинг юқори кўрсаткичлари кўзатилди – ўртача минутига $77,8 \pm 8,9$ зарба. 53 нафар беморда артериал гипертензия қайд этилди ва 52,5%ни ташкил этди. НС билан оғриган беморлар стационарга келтирилганда САБ ва ДАБнинг юқори кўрсаткичлари аниқланган. НСли беморларнинг ҳаёт сифати (ХС)га доир параметрлар соғлом гуруҳ кўрсаткичлари билан таққосланганда НСли беморларда жисмоний саломатликнинг барча шкаллари бўйича сезиларли пастлиги аниқланди.

Калит сўзлар: ностабил стенокардия, клиника, кардиалгия, регургитация, ҳаёт сифати, юракни қон хайдаш кучи, юрак қисқаришлар сони, нитроглицерин.

SUMMARY

FEATURES OF CLINICAL AND HEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AT THE STATE OF OBSERVATION

Otamirzaev N.R., Tulaboeva G.M., Nuralieva D.M., Khusanov A.A.

Tashkent Institute of postgraduate medical education. Tashkent, Uzbekistan.

Surveyed 101 patients with unstable angina (UA). In patients with unstable angina, a high HR rate is traced at an average of $77,8 \pm 8,9$ beats per minute. In 53 patients arterial hypertension occurred and was 52,5%.

On admission, patients with UA have high rates of SBP and DBP. When comparing the relevant parameters of quality of life (QOL) in patients with UA with a healthy group, it turned out that all scales of physical health in patients with UA QOL are significantly lower.

Key words: unstable angina, clinic, cardialgia, regurgitation, quality of life, ejection fraction, heart rate, nitroglycerin.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Отамирзаев Н.Р., Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М., Хусанов А.А.

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент. Узбекистан

Обследован 101 пациент с нестабильной стенокардией (НС). У пациентов с нестабильной стенокардией прослеживаются высокие показатели ЧСС – в среднем $77,8 \pm 8,9$ ударов в мин. У 53 пациентов имела место артериальная гипертензия, что составило 52,5%. При поступлении у пациентов с НС выявляются высокие показатели САД и ДАД. При сравнении соответствующих параметров качества жизни (КЖ) пациентов с НС со здоровой группой оказалось, что по всем шкалам физического здоровья у пациентов с НС КЖ достоверно ниже.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, клиника, кардиалгия, регургитация, качество жизни, фракция выброса, число сердечных сокращений, нитроглицерин.

Актуальность. Во Фрамингемском исследовании среди 5127 первично асимптомных обследуемых (в возрасте от 30 до 62 лет) при наблюдении в течение 14 лет первой формой проявления ишемической болезни сердца (ИБС) был острый коронарный синдром (ОКС) у мужчин (68%) и стабильная стенокардия у женщин (56%). Частота развития ОКС в качестве первого проявления ИБС, особенно среди мужчин, была подтверждена в исследовании GISSI-2. Действительно, среди 12 381 больных, поступивших с впервые развившимся инфарктом миокарда (ИМ), около 65% не имели в анамнезе ИБС, тогда как у половины оставшихся больных перед ИМ была нестабильная стенокардия (НС) (менее 1 мес.), а у половины – хроническая стабильная стенокардия напряжения [1].

НС – это синдром, по своим клиническим проявлениям занимающий промежуточное транзитное положение между основными патоморфологическими формами ИБС – острым инфарктом миокарда и хронической стабильной стенокардией [3, 5]. Нестабильная стенокардия характеризуется тяжелой, но преходящей ишемией миокарда.

При диагностике и профилактики грозных осложнений от нестабильной стенокардии, кроме клиники, имеет большое значение и поражение клапанов сердца [2, 6]. Митральная недостаточность у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца, оценка ее выраженности [4, 7], зависимость от поражения коронарных артерий необходимы для определения тактики лечения и прогноза заболевания.

Цель исследования. Оценка клинической и гемодинамической значимости дисфункции клапанов у больных ИБС.

Материал и методы исследования. Наблюдаемые пациенты находились на лечении в кардиологическом отделении городской клинической

больницы №7 г. Ташкента. Обследован 101 пациент с НС, из них 55 мужчин (54,4%) и 46 женщин (45,5%) в возрасте от 37 до 78 лет. Средний возраст составил $62 \pm 8,7$ года. Диагноз нестабильной стенокардии устанавливали у пациентов на основании клинической картины: после затяжного ангинозного приступа в покое, длящегося более 15 минут, не купирующегося приемом нитроглицерина; у пациентов с впервые возникшей в предшествовавшие 28–30 дней тяжелой стенокардии и у которых произошла дестабилизация ранее существовавшей стабильной стенокардии с появлением характеристик, присущих по крайней мере III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов и/или приступов боли в покое. Здоровая группа состояла из 20 лиц, не предъявляющих жалоб на сердце (средний возраст – $43,5 \pm 4,6$ года).

В исследование не включались больные с сосудистой деменцией, с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), больные с хронической почечной недостаточностью (СКФ < 15 мл/мин), патологией печени. Также не включались больные с онкологическими, аллергическими заболеваниями, пациенты с острыми воспалительными заболеваниями и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, лица с заболеваниями крови. Критерием исключения явилась так же невозможность для больного продолжать дальнейшее участие в исследовании.

Всем больным проводилось полное клинико-лабораторное обследование. Особое внимание уделялось клиническому обследованию пациентов, которое включало в себя сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование. Основной жалобой у лиц с НС является боль за грудиной. Для детальной характеристики ангинозного синдрома использовались следующие критерии: особен-

ности болевого синдрома (локализация, иррадиация); частота болевых приступов (в сутки, в неделю); продолжительность болевого приступа (в минутах). Инструментальное исследование включало в себя ЭКГ, ЭхоКГ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета «Statistica v.6.0». Рассчитывалось среднее арифметическое (M), ошибка среднего (m). Нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий между величинами определялась с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака, при распределении признака, отличного от нормального – с помощью непараметрического метода Манна – Уитни. Для анализа качественных признаков ис-

пользовались точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты. Главным диагностическим критерием нестабильной стенокардии является изменение характера болевого синдрома, его прогрессирующее течение. В наших исследованиях пациенты с НС в большинстве случаев ($n = 76, 75\%$) жаловались на боли в области сердца с продолжительностью от 15 до 25 минут, что в среднем составило $19,29 \pm 3,9$. Боли возникали при малейшей нагрузке и в покое. Отмечалось достоверное увеличение количества приступов за неделю у 57 пациентов (56,4%), у 44 (43,6%) пациентов – за 8–10 дней. Увеличение количества приступов – от 28 до 39 раз, что составило в среднем $31,6 \pm 3,3$. Естественно возрастает количество приема нитроглицерина – от 23 до 33 ($29 \pm 2,5$) (рис. 1).

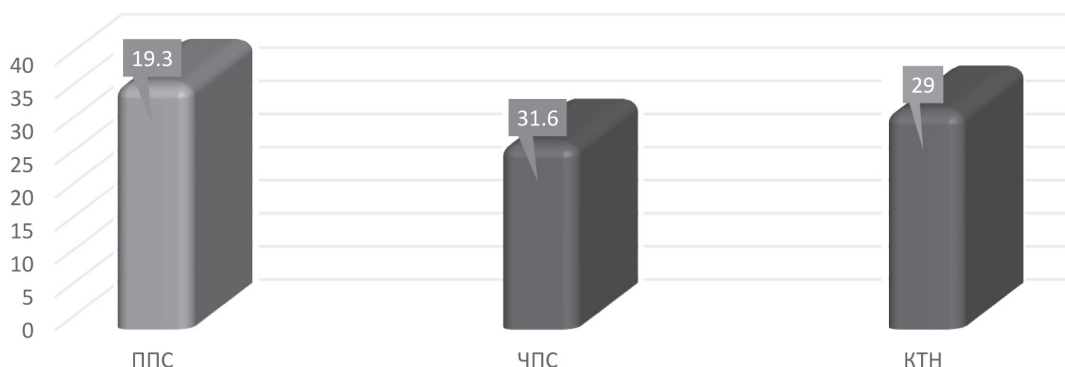


Рис. 1. Клинические особенности пациентов в НС.

Примечание: ППС – продолжительность приступов стенокардии, ЧПС – частота приступов стенокардии, КТН – количество таблеток нитроглицерина

У пациентов с НС кардиалгия в 56,4% ($n = 57$) случаев сопровождалась одышкой, в 20% ($n = 20$) – тахикардией, неустойчивой гипертензией – в

45,4% ($n = 45$), чувством страха – в 79% ($n = 80$) случаев (рис. 2).

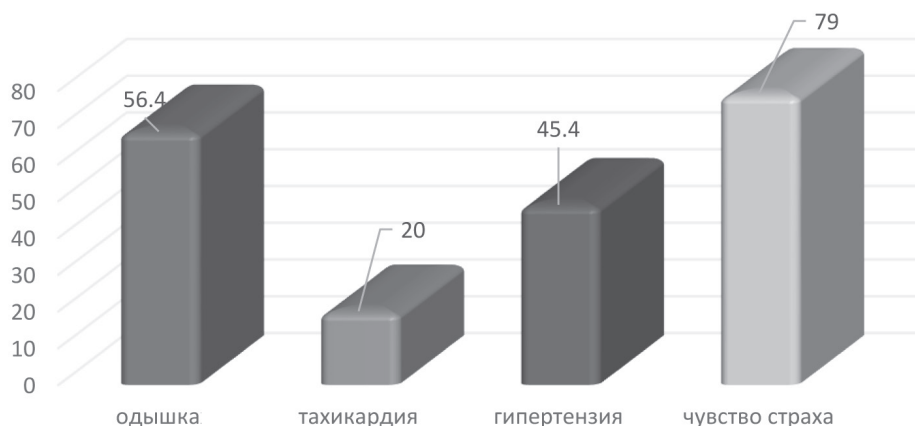


Рис. 2. Клинические особенности пациентов с НС (%).

Примечание: ЛР – левая рука, ЛП – левое плечо, ЛПЛ – левая половина лица На следующем этапе анализировали показатели уровня артериального давления и ЧСС.

Основное клиническое проявление нестабильной стенокардии – интенсивная загрудинная боль. У наших пациентов она прослеживалась в 54% (n = 55) случаев, давящего характера – в

9,9% (n = 10) и сжимающего характера – в 35,6% (n = 36) случаев. Иррадиация болей в левую руку, плечо и лопатку в 62,4% (n = 63) и левую половину шеи и лица – в 37,6% (n = 38) случаев (рис. 3).

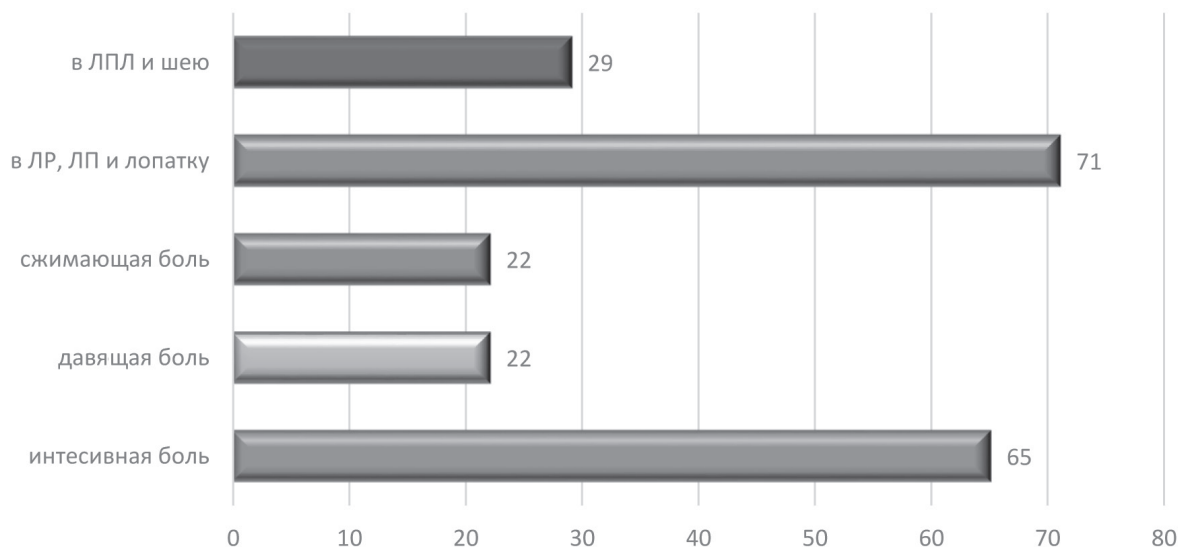


Рис. 3. Характеристика кардиалгии при нестабильной стенокардии (%).

Примечание: ЛР – левая рука, ЛП – левое плечо, ЛПЛ – левая половина лица.

На следующем этапе анализировали показатели уровня артериального давления и ЧСС.

У наших пациентов с нестабильной стенокардией прослеживаются высокие показатели ЧСС, в среднем $77,8 \pm 8,9$ ударов в минуту.

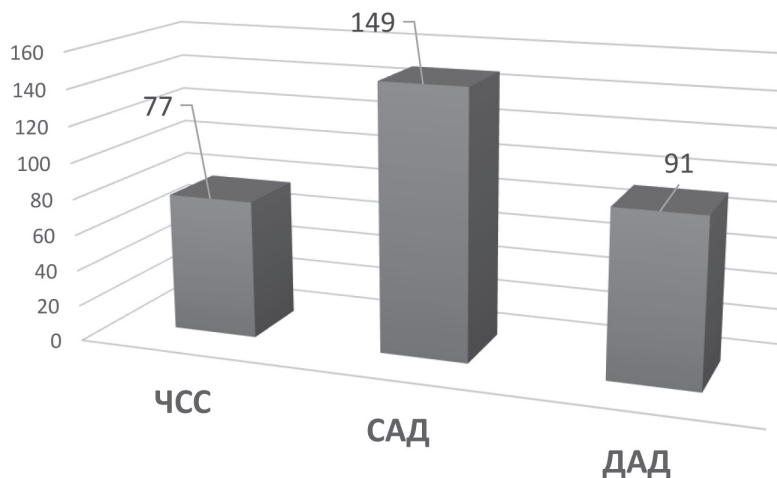


Рис. 4. Показатели ЧСС, САД и ДАД у пациентов с нестабильной стенокардией (мм рт.ст.).

Примечание: ЧСС – число сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Многие исследования подтверждают, что наличие сопутствующей патологии ухудшает течение и исходы заболеваний. В частности, коморбидность повышает смертность пациентов с нестабильной стенокардией [6]. Показано, что у пациентов с ИБС артериальная гипертензия наблюдается в 67% случаев. В нашем исследовании у 53 пациентов

имела место артериальная гипертензия, что составило 52,5%. При поступлении у пациентов с нестабильной стенокардией выявлены высокие показатели САД ($149 \pm 7,1$) и ДАД ($91 \pm 6,6$) мм рт.ст соответственно (рис. 3).

Показатели опросника SF-36 у здоровых и у женщин с НС

Показатели, баллы	Здоровая группа n = 20	НС n = 100
Физическое функционирование – PF (M ± SD)	80 ± 6,8	46,7 ± 1,5****
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием – RP (M ± SD)	64 ± 3,1	54,7 ± 1,98**
Интенсивность боли – BP (M ± SD)	66,0 ± 3,5	55,0 ± 5,3
Общее состояние здоровья – GH (M ± SD)	69 ± 5,6	58,5 ± 2,3
Жизненная активность – VT (M ± SD)	59 ± 1,5	44,1 ± 1,4*****
Социальное функционирование – SF (M ± SD)	65,0 ± 3,6	62,4 ± 2,1
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием RE (M ± SD)	59 ± 1,6	32,2,4 ± 1,9*****
Психическое здоровье – MH (M ± SD)	57,1 ± 3,7	49,7 ± 2,2

Примечание: **p<0,02, ****p<0,0001,*****p<0,0000000 достоверность различий по отношению к здоровой группе.

При сравнении соответствующих параметров КЖ пациентов с НС со здоровой группой оказалось, что по всем шкалам физического здоровья у пациентов с НС КЖ достоверно ниже. Согласно

нашим данным, качество жизни больных с НС страдает в большей степени из-за ограничений его физических возможностей.

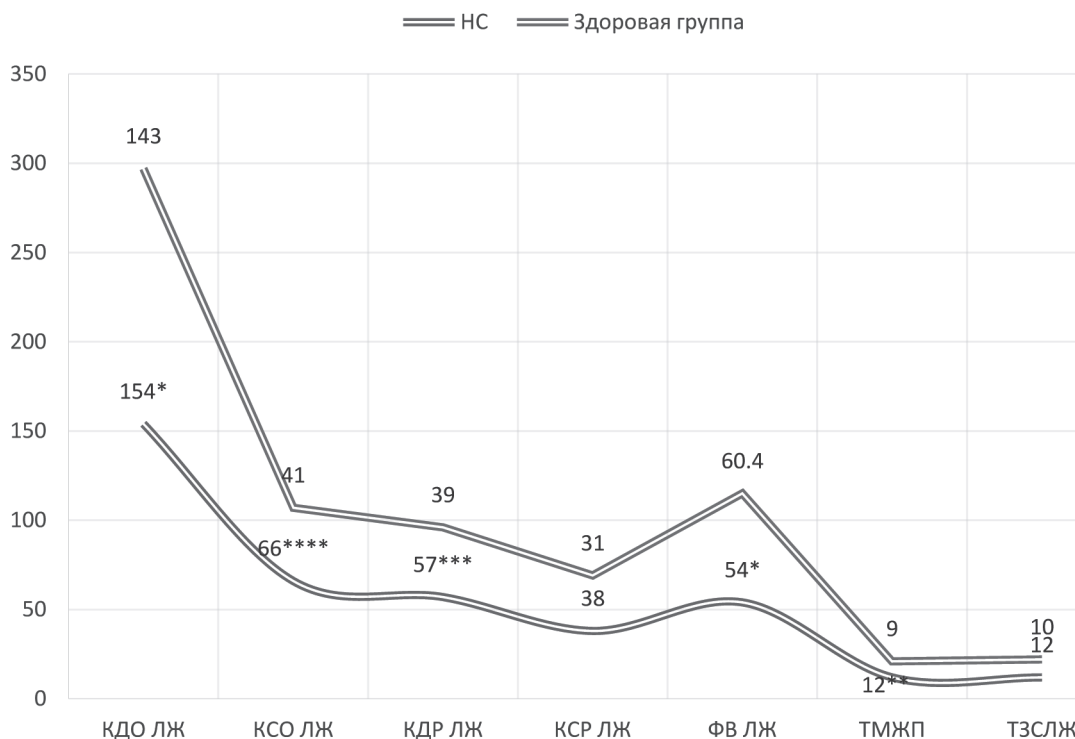


Рис. 5. ЭхоКГ-показатели у пациентов с НС.

Примечание: *p<0,05; **p<0,02; ***p<0,0001; ****p<0,0000 достоверность различий по отношению к здоровой группе.

Как видно из полученных результатов исследования, у больных с НС имеет место достоверное увеличение КДО (154 ± 4,1 мм) (p<0,05), КСО (41 ± 1,8 мм) (p<0,0000), КДР (57 ± 2,6 мм) (p<0,0001) и КСР ЛЖ (38 ± 3,0 мм), наряду с этим прослеживается относительное снижение ФВ ЛЖ (54 ± 2,4 %) (p<0,05) и увеличение ТЗСЛЖ (12 ± 0,8 мм) (p<0,02) по отношению к здоровым лицам.

Анализ данных о регургитации через клапаны сердца у пациентов с НС показал наличие регургитации разной степени у обследованных пациентов. Всего у 75 (74,2%) пациентов прослеживается регургитация, из них у 61 (81%) I степень регургитации трех клапанов (рис. 3), т.е. регургитация МК – в 33%, АК – в 31% и ТК – в 36% (табл. 2).

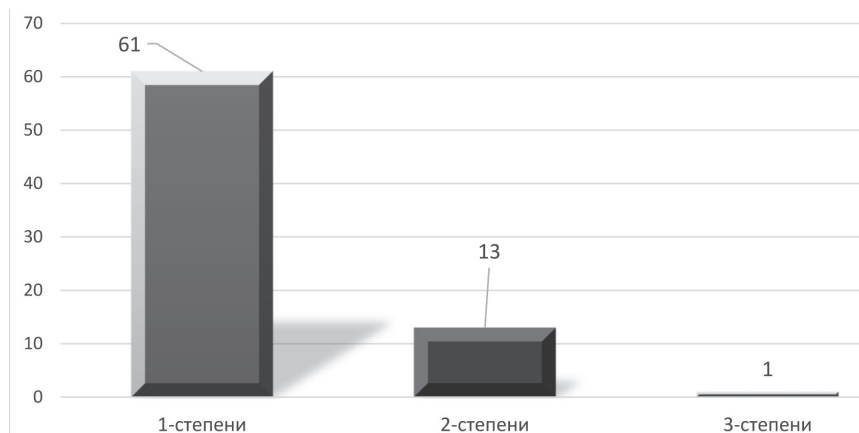


Рис. 6. Анализ данных о наличии регургитации у обследованных больных (n).

Таблица 2

Основные показатели состояния клапанов у пациентов НС

Клапаны сердца	I степень регургитации	II степень регургитации	III степень регургитации
ТК	22 (36%)	1 (7,7%)	–
АК	19 (31%)	2 (15%)	–
МК	20 (33%)	10 (76,9%)	1
Всего – 75	61 (100%)	13 (100%)	1

Примечание: МК – митральный клапан, ТК – трикупидаоый клапан, АК – аортальный клапан.

II степень регургитации выявляется у 17,3% (n = 13); ТК – 7,7%, АК – 15%, МК – 76,9% (табл. 2). Частота встречаемости III степени регургитации встречается лишь в 1,3% и приходится на МК (рис. 6).

Заключение. Таким образом, у пациентов с НС с увеличением размера левого предсердия, сниженной ФВ ЛЖ отмечается значимое преобладание клапанных регургитаций. Наличие регургитации у пациентов с НС является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альмухамбетова Р.К., Жангелова Ш.Б., Альмухамбетов М.К., Жангелова М.Б., Мусаев А.Т., Угланов Ж.Ш., Жолдыбаев С.С., Алмабаев Ы.А., Нурмакова М.А., Турланова А.К., Ложкин А.А., Мусаева Г.А., Умирзакова Б.У. Современные подходы в терапии ишемической болезни сердца // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. – С. 34–39.
2. Бузиашвили Ю.И., Мацкеплишвили С.Т., Ушерзон М.Б. и др. Возможности стресс-ЭхоКГ с добутамином в оценке обратимости ишемической митральной недостаточности: Материалы Российского национального конгресса кардиологов. М., 2003. – С. 51–52.
3. Верткин АЛ., Элькис И.С., Тополянский А.В., Фищенко А.Д., Городецкий В.В. Лечение инфаркта миокарда на догоспитальном этапе // Терапевтический архив. – 2000. – №1. – С. 55–59.
4. Евтюхин И.Ю., Дедов Д.В., Мазаев В.П., Эльгардт И.А., Маслов А.Н., Рязанова С.В., Леонтьев В.А., Пикалова Л.П., Балашова Л.А. Изучение клинических характеристик и ремоделирование левого желудочка у больных ИБС на длительных сроках наблюдения после операций реваскуляризации миокарда // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26663> (дата обращения: 05.01.2019).
5. Панкин О.А. Демографические аспекты догоспитальной диагностики инфаркта миокарда // Терапевтический архив. – 2001. – №4. – С. 12–16.
6. Швед Н.И., Припхан И.Б., Беркасова И.В. Типы диастолической дисфункции левого желудочка у больных стабильной стенокардией в сочетании с гипотиреозом. Медицина и образование в Сибири. 2014; 2. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1350 (дата обращения: 15.01.2016).
7. Buslenko N.S., Buziashvili Yu.I., Wlasov G.P., Uimanova M.Yu. // An electrocardiographic control under function of mitral valve in myocardial ischemia before and after operation of aorto-coronary anastomosis / Abstracts from the 5th International Conference on Non-Invasive Cardiology. – Tel-Aviv, 1995. – С. 55.

**О ПЕРСПЕКТИВАХ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В УЗБЕКИСТАНЕ****ЗАКИРОВ Н.У., ИРИСОВ Д.Б., КОЙБАКОВ М.Б.***Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан***ХУЛОСА****ЎЗБЕКИСТОНДА БЎЛМАЧАЛАР ФИБРИЛЛЯЦИЯСИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ИШЕМИК ИНСУЛТНИ ФАРМАКОЛОГИК ПРОФИЛАКТИКАСИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ****Зокиров Н.У., Ирисов Д.Б., Койбаков М.В.**

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон

Ўзбекистонда мавжуд бўлган илмий ва статистик маълумотларга асосланган ҳолда, бўлмачалар фибрилляциясининг (БФ) турли хил клиник шаклларида юзага келадиган ишемик инсултлар (ИИ) сони йилига 25 мингдан ошишини тахмин қилиш мумкин. Ушбу мақолада ўрганилаётган муаммонинг минтақавий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда, БФ (2016) билан беморларни даволаш бўйича Европа кўрсатмаларига мувофиқ ИИ профилактикасининг турли хилдаги фармакологик ва номедикаментоз усулларнинг афзалликларини ва камчиликларини қиёсий таҳлили кўрсатилган. Аввал, муаллифлар томонидан қон кетиш хавфи юқорилиги, шунингдек, варфарин самарадорлигини назорат қилишда бошқа қийинчиликлар билан боғлиқ антикоагулянт терапияга шифокорлар томондан хавфсираш, беморлар тарафидан эса даволаниш мойиллиги камлиги қайд этилган. Ривожланган мамлакатларнинг ушбу муаммони ҳал қилиш тажрибаси янги орал антикоагулянтларни кундалик амалиётига кенг жорий этишининг мақсадга мувофиқлигини кўрсатади

Калит сўзлар: бўлмачалар фибрилляцияси, ишемик инсулт, антикоагулянт терапия.**SUMMARY****FEATURES OF PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN UZBEKISTAN****Zakirov N.U., Irisov D.B., Koibakov M.B.***Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan*

Based on the existing scientific and statistical data in Uzbekistan, the estimated number of ischemic strokes developed due to of various clinical forms of atrial fibrillation (AF) is more than 25 thousand /year. The article provides a comparative analysis of the advantages and disadvantages of various options for pharmacological and non-pharmacological prophylaxis of ischemic strokes in accordance with the current European guidelines for the management of patients with AF (2016), taking into account the regional characteristics of the problem under study. Previously, the authors established an extremely low alertness of doctors and patient commitment to adequate anticoagulant therapy, associated in particular with a relatively high risk of bleeding, as well as other difficulties associated with controlling the effectiveness of warfarin. The experience of developed countries in solving this problem indicates the feasibility of widespread introduction into daily practice of new oral anticoagulants.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke, anticoagulant therapy.**РЕЗЮМЕ****О ПЕРСПЕКТИВАХ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В УЗБЕКИСТАНЕ****Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Койбаков М.Б.***Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан*

Исходя из существующих в Узбекистане научно-статистических данных, расчетное число ишемических инсультов (ИИ), развившихся на фоне различных клинических форм фибрилляции предсердий (ФП), составляет более 25 тыс./год. В статье проведен сравнительный анализ преимуществ и недостатков различных вариантов фармакологической и немедикаментозной профилактики ИИ в соответствии с действующими Европейскими рекомендациями по ведению больных с ФП (2016) с учетом региональных особенностей изучаемой проблемы. Ранее авторами установлена крайне низкая настороженность врачей и приверженность пациентов к адекватной антикоагулянтной терапии, связанные в частности со сравнительно высоким риском кровотечений, а также других сложностей, связанных с контролем эф-



фективности варфарина. Опыт развитых стран в решении этой проблемы свидетельствует о целесообразности широкого внедрения в повседневную практику новых оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, антикоагулянтная терапия.

Общеизвестно, что фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее часто встречающееся нарушение сердечного ритма (1–2%), которое осложняет течение различных сердечно-сосудистых или экстракардиальных заболеваний, ФП сопровождается 5–7-кратным увеличением риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и двухкратным увеличением смертности [3, 4, 5, 6]. Подобное увеличение выявляемости ФП может быть связано как с улучшением диагностики бессимптомных форм [1, 2, 5, 6], так и с увеличением средней продолжительности жизни и появлением сопутствующих заболеваний, предрасполагающих ФП [5, 6].

К сожалению, в Узбекистане отсутствуют полномасштабные регистры как по распространенности инсультов, так и по ФП. Исходя из того, что численность населения Узбекистана по итогам 2017 г. превысила 32 млн., можно предположить, что расчетное число больных с различными клиническими формами ФП в нашей стране составляет не менее 320 000. Вместе с тем, по подсчетам Каримова Ш.И. с соавт. (2018 г.), исходя из соотношения 150 инсультов на 100 000 взрослого населения (62,5%), расчетное число инсультов в стране в 2017 г. должно было составить более 76 000 случаев. Если интерполировать данные ЕОК о взаимосвязи 30% всех инсультов с наличием у больных различных форм ФП, то в Узбекистане за один год развиваются предположительно более 25 тыс. инсультов, обусловленных ФП. Установлено, что показатели смертности и инвалидизации от ИИ в странах СНГ существенно выше, чем в развитых странах мира [7, 8].

В этой связи совершенствование профилактики ТЭО, и прежде всего ИИ, у лиц с ФП представляется весьма актуальной проблемой для здравоохранения нашей страны.

В действующих (2016 г.) рекомендациях ЕОК по ведению больных с ФП [9] ужесточились требования по определению показаний к назначению фармакологической профилактики ИИ. Так, представляют интерес положения рекомендаций 2016 г., согласно которым клинически значимыми (прогностически неблагоприятными в плане развития ИИ) признаны выявления эпизодов ФП продолжительностью более 30 сек!!! При этом еще в рекомендациях ЕОК 2012 г. [10] было указано, что у больных с риск-факторами ИИ, либо рецидива ФП оральная антикоагулянтная терапия (АКТ) в виде антагониста витамина К – варфарина (Вф) (под контролем МНО 2–3) или новых оральных антикоагулянтов (НОАК), должна быть продолжена пожизненно, независимо от наличия синусового ритма !!! (1 А) [6, 10]. Данное положение обусловлено результатами исследований, установивших факт одинаково высокого риска развития ишемического инсульта как при постоянной, так и при пароксизмальной

форме ФП [5, 6, 11]. При этом АКТ у пациентов с неклапанной ФП считают обоснованной, если значение индекса CHA₂DS₂-VASc составляет ≥ 2 у мужчин, и ≥ 3 – у женщин [12, 26].

На протяжении десятилетий Вф являлся стандартом профилактики ТЭО. Результаты метаанализа свидетельствуют, что Вф достаточно эффективно снижает риск развития ИИ – на 64% по сравнению с плацебо и на 32% – по сравнению с ацетилсалициловой кислотой (АСК) [13]. При этом риск других сердечно-сосудистых осложнений снижался на 29%, однако на 70% увеличивается риск крупных кровотечений [14]. Одной из причин повышения риска кровотечений при терапии варфарином может быть низкий контроль МНО и трудность удержания пациента в терапевтическом диапазоне $>60\%$ от времени. Как показали последующие исследования, терапия варфарином – более благоприятный профиль как эффективности, так и безопасности даже в сравнении с двойной антитромбоцитарной терапией, включавшей комбинацию 75 мг АСК + 75 мг клопидогрел [15]. Доказательства преимуществ монотерапии антиагрегантами с целью профилактики инсульта при ФП очень ограничены [6].

Таким образом, исходя из принципов доказательной медицины, в рекомендациях ЕОК (2016 г.) впервые подчеркивается, что у больных с ФП профилактика ТЭО монотерапией антитромбоцитарными препаратами не рекомендуется (класс Ш) [9].

К сожалению, высокий показатель эффективности терапии Вфом сопряжен с риском развития кровотечений, в том числе фатальных, а также рядом неудобств, снижающих приверженность врачей и пациентов к лечению антагонистами витамина К. В частности, риски кровотечений на фоне фармакологической профилактики ТЭО, согласно рекомендациям ESC, должны оцениваться при помощи шкалы HAS-BLED [16]. При этом высокий риск кровотечений (HAS-BLED >3 баллов) не может являться основанием для неназначения АКТ. Должна быть проведена модификация корректируемых факторов риска: нормализация АД, прекращение приема алкоголя, а также лекарственных средств, потенцирующих эффект антитромбоцитарной терапии, и затем назначена АКТ.

Как показало многоцентровое Европейское исследование реальной клинической практики (2006 г.), ввиду необходимости регулярного мониторинга уровня антикоагуляции других неудобств (лабильность МНО, влияние ряда продуктов питания и препаратов на эффективность Вф, узкое терапевтическое окно и др.), связанных с приемом Вф, препарат получали не более половины пациентов, имеющих показание к АКТ. При этом, толь-

ко 60% больных, принимавших Вф, могли получить максимально должную защиту ТЭО [17].

Вышеперечисленные обстоятельства послужили поводом для разработки и внедрения в практику препаратов, лишенных основных качеств, осложняющих прием Вф: взаимосвязи с другими медикаментами, продуктами питания, необходимость контроля МНО. Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эндоксабан показали преимущества в показателях эффективности и безопасности в сравнении с Вф у больных с неклапанной этиологией ФП в крупных РКИ [18].

Как результат, в действующих рекомендациях (2016 г.) отмечено, что именно НОАК являются средством выбора при назначении АКТ у больных с неклапанной этиологией ФП, ранее не получавших антикоагулянты (1А). В то же время необходимо подчеркнуть, что у больных с клапанной этиологией ФП в фармакологической профилактике ИИ альтернативы Вф нет [9]. Данное положение рекомендаций весьма актуально для Узбекистана, так как клапанная (ревматическая) этиологии ФП по нашим наблюдениям выявлялась у 20% больных, что характерно для стран с развивающейся экономикой [25].

В этой связи следует отметить, что на фармакологическом рынке Узбекистана официально зарегистрирован (с 2014 г.) и следовательно, является доступным единственный представитель этой группы – препарат ривароксабан (Ксарелто). Как известно, ривароксабан является высокоселективным прямым ингибитором Ха фактора, обладающим высокой биодоступностью (80–100%) при приеме внутрь. Препарат быстро всасывается и достигает максимальной концентрации через 2–4 часа. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики Ксарелто не зависят от пола и возраста пациентов. Основные преимущества терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином заключаются в более высоких показателях эффективности – снижение риска ИИ на 21% и безопасности – снижение риска кровотечений из ЖВО на 31%,

ВЧК – на 33% и фатальных кровотечений – на 50% по результатам крупного РКИ ROCKET AF. Также существенным достоинством Ксарелто является отсутствие необходимости в рутинном контроле МНО, так как данный показатель был откалиброван и сертифицирован только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов (из инструкции по применению препарата Ксарелто 20 мг). Хотя показатели МНО могут изменяться при применении Ксарелто, они не отражают состояния коагуляции и не должны применяться для оценки действия ривароксабана.

Основной недостаток терапии АВК – сложности удержания МНО в терапевтическом диапазоне – проблема, с которой сталкивается практически каждый врач. В связи с этим, для удобства врачей разработана специальная шкала (SAME-TT2R2), позволяющая определить вероятность успеха в удержании МНО в рекомендуемом диапазоне (2,0–3,0) в зависимости от наличия или отсутствия таких факторов, как пол, раса, возраст, сопутствующие заболевания, курение и прием других препаратов [19, 20]. Как следует из рекомендаций, при наборе 0–2 балла – не требуется дополнительных мер для достижения высоких значений TTR (time in the therapeutic range, времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне > 65–70%). При наборе более двух баллов вероятность удержания МНО в терапевтическом диапазоне менее вероятна.

Большая предпочтительность НОАК в сравнении с варфарином обосновывается результатами недавних наблюдений. Так, Gallaher et al. [21] оценил профилактическую эффективность Вф в течение не менее 8 лет в зависимости от % времени нахождения пациентов в терапевтическом интервале (МНО в диапазоне 2,0–3,0) – TTR (time in the therapeutic range). Как видно из рис. 1, пациент, у которого МНО находится в пределах терапевтического диапазона <60% времени, имеет такой же или даже более высокий риск инсульта, в сравнении с пациентом, который не получает терапию Вф.

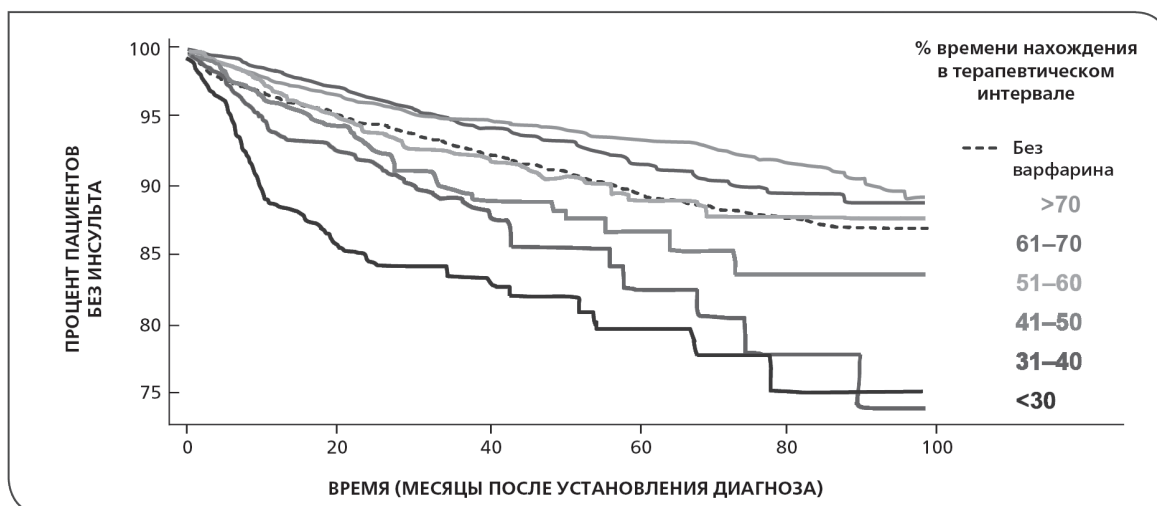
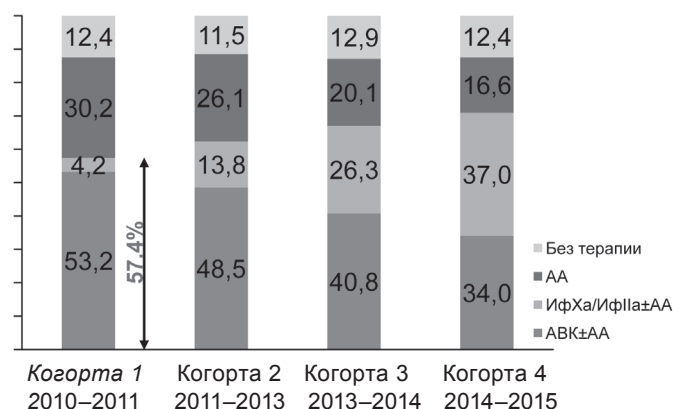


Рис. 1. График Каплана – Мейера со временем до наступления инсульта у пациентов с ФП в зависимости от нахождения в терапевтическом диапазоне.

В то же время, данные Дрезденского регистра свидетельствуют о том, что даже при удержании МНО в терапевтическом диапазоне более 75 % времени риск больших кровотечений ниже при приеме НОАК в сравнении с Вф (3,1 против 4,2 % соответственно). В результате в рекомендациях 2016 г. рекомендуемые значения показателя TTR с 60 % увеличились до 70 % [9].

Очень показательным в этом отношении являются итоги регистра GARFIELD, свидетельствующие о том, что среди больных с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, доля НОАК стремительно растет, вытесняя АВК. Так, за 4-летний период (с 2010–2011 по 2014–2015 гг.) относительная доля НОАК увеличилась с 4,2 до 37 % (в 8,8 раза!!!). При этом, именно Ингибиторы Ха проявили наибольшие показатели роста (рис. 2).



Когорты 1–4 (N = 39,670)

ФП – фибрилляция предсердий;
АА – антиагреганты;

АВК – антагонисты витамина К.
ИфХа – ингибиторы Ха фактора;
ИфIIa – прямые ингибиторы тромбина;

Источник: Kakkar AK et al, Presented at ESC 2015. Available at http://www.tri-london.ac.uk/garfield/ESC_2015/ESC_2015_Symposium/Status_update_Kakkar

Рис. 2. Назначение антитромбоцитарной терапии при ФП в реальной клинической практике.

Бесспорным преимуществом ривароксбана, как ингибитора Ха фактора, является солидная доказательная база высокой эффективности и безопасности препарата при различных клинических состояниях, требующих профилактики ТЭО [9, 10, 22, 23, 24]. На сегодняшний день накоплены данные 42 миллионов пациентов (в соответствии с принципами доказательной медицины) по 7 показаниям. В частности, у больных с неклапанной ФП краевыми клиническими исследованиями, доказавшими преимущества ривароксбана перед варфарином, были многоцентровые исследования ROCKETAF и XANTUS [22, 23]. Ведущие специалисты отмечают, что в эти исследования были включены коморбидные пациенты с высоким риском инсульта и кровотечений, что соответствует типичному профилю пациентов с ФП в развитых странах.

В этой связи уместно отметить, что по нашим собственным наблюдениям, среднестатистический стационарный пациент с ФП в Узбекистане по основным клиническим характеристикам несколько отличался от пациентов, включенных в исследование ROCKETAF [25]. Так, средний возраст больного с неклапанной ФП в Узбекистане оказался моложе на 8 лет (65 против 73 лет), а рас-

пространенность основных факторов риска по отдельности ниже, чем в исследовании ROCKETAF (АГ – 63 против 90 %, СД – 17 % против 40 %, ИИ/ТИА – 10 % против 52 %). Тем не менее, средний балл по шкале CHA₂DS₂ – VASc составил 4,1+1,5, свидетельствуя о большем риске ТЭО в более молодом возрасте, чем в развитых странах. Данное различие, вероятно, обусловлено большей коморбидностью у отдельно взятого пациента. Вместе с тем, риск возможных кровотечений, оцененный по шкале HAS – BLED (1,25±1,0), позволяет для подавляющего большинства больных с ФП в Узбекистане назначать максимальные дозы АКТ.

В свою очередь, крупная проспективная наблюдательная программа исследований XANTUS (11121 больной в 47 странах), изучавшая применение ривароксбана для профилактики инсульта у пациентов с ФП, подтвердила высокую эффективность и безопасность препарата. В реальной клинической практике исследуемая популяция имела меньший риск инсульта, чем пациенты в РКИ ROCKETAF, средний балл по шкале CHA₂DS₂ – VASc составил 3,5±1,7. Так, в течение одного года более чем у 96 % пациентов не случилось таких событий, как большое кровотечение, инсульт или системные эмболии вне ЦНС или смерть. По-



мимо этого, XANTUS выявила высокую приверженность пациентов – 77,4%, из них продолжали принимать ривароксабан через один год от начала терапии. По мнению ведущих специалистов, данное обстоятельство обусловлено удобством приема (один раз в сутки) и практическим отсутствием побочных эффектов. Очень важно, что полученные результаты в целом были сопоставимы между разными группами пациентов по всему миру.

Ценность подобного рода исследований крайне высока, так как они повышают нашу осведомленность о текущем состоянии проблемы распространенности и лечения пациентов с неклапанной ФП. К сожалению, есть основания предполагать, что с каждым годом будет расти число таких пациентов в виду общего старения населения мира. Таким образом, крайне важно иметь дополнительную уверенность в терапии выбора, а именно: в высоком профиле эффективности и безопасности ривароксабана как у тяжелых пациентов (по результатам ROCKETAF), так и у менее коморбидной популяции из реальной клинической практики (XANTUS Pooled).

Привлекательной особенностью ривароксабана являются также его доказанные преимущества в лечении больных ФП с сопутствующей патологией почек. К сожалению, эта проблема актуальна и в Узбекистане. В связи с тем, что только 1/3 препарата выводятся почками, а также наличием сниженной (специальная почечная доза) дозы – 15 мг, ривароксабан можно назначать подавляющему большинству больных ХБП. При этом следует помнить, что абсолютным противопоказанием к назначению Ксарелто является терминальная стадия ХБП (СКФ менее 15 мл/мин/м²).

Обобщая представленную информацию, можно заключить, что согласно имеющимся отдельным исследованиям, проведенным в Узбекистане, расчетное число больных с различными клиническими формами ФП в нашей стране превышает 330 тысяч, из них около 80% имеют неклапанную этиологию. Ежегодное количество ишемических инсультов, обусловленных ФП, может превышать 25 тысяч. ИИ, развившиеся на фоне ФП, отличаются высокими значениями смертности и инвалидизации больных, являясь серьезной проблемой как для отдельной семьи, так и общества в целом. Решение этой социально-экономической проблемы заключается в раннем выявлении лиц с риском ТЭО и своевременном назначении АКТ. Нами установлена крайне низкая настороженность врачей и приверженность пациентов к адекватной АКТ. Основными

причинами столь неудовлетворительной ситуации по профилактике ИИ у больных с ФП, и возможно другими патологическими состояниями, сопряженными с ТЭО, являются опасения, связанные с высоким риском кровотечений на Вф, а также другие сложности в контроле эффективности терапии варфарином. Опыт развитых стран в решении этой проблемы свидетельствует о целесообразности широкого внедрения в повседневную практику НОАК, и в частности ривароксабана.

Преимуществами ривароксабана, выгодно отличающих его от варфарина, являются показатели эффективности и безопасности, удобство в применении, быстрое развитие, выраженность и минимальная индивидуальная вариабельность антикоагулянтного эффекта, широкое «терапевтическое окно», предсказуемый результат лечения и отсутствие потребности в мониторинге, низкая вероятность взаимодействия с другими препаратами и пищей. Наличие стандартной дозы ривароксабана 20 мг и специальной почечной дозы 15 мг позволяют врачам дифференцированно назначать препарат больным с неклапанной ФП и сниженной функцией почек.

На наш взгляд, рекомендуемые EOK шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, а также SAME-TT₂R₂ служат инструментом, позволяющим врачу обосновать выбор препарата перед больными и его близкими, а при необходимости и перед контролирующими органами на основании данных доказательной медицины. Учитывая факт необходимости длительного приема и сохраняющийся риск кровотечений, окончательный выбор между вариантами фармакологической профилактики, предложенными лечащим врачом: НОАК, АВК должен проводить больной (родственники), взвесив все за и против. Данное обстоятельство существенно повысит комплаентность пациента в соблюдении рекомендаций врача по приему препарата и отслеживанию побочных эффектов.

При этом не исключается возможность перехода с одного варианта фармакологической профилактики ИИ на другой в силу определенных объективных и субъективных обстоятельств.

На наш взгляд, подобный ход событий позволяет врачу чувствовать себя относительно «комфортно» даже в случае развития побочных явлений, т.к. им была представлена полная информация, а пациент сам принял решение о приеме или не приеме фармакологической профилактики и несет не меньшую ответственность за развитие последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
2. 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.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendation from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007; 28: 2803–2817.
 4. Stewart S., 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.
 5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва, 2012 г.
 6. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC 2010). *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2369–429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278. Epub 2010 Aug 29.
 7. Каримов Ш.И., Юлбарисов А.А., Суннатов Р.Д. Диагностика и лечение больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью ишемического генеза. Методическое пособие. Ташкент, 2018 г.
 8. Каримов Ш.И., Юлбарисов А.А., Суннатов Р.Д. Диагностика и лечение больных с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью ишемического генеза при сочетанном поражении коронарного русла. Методическое пособие. Ташкент, 2018 г.
 9. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962.
 10. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747.
 11. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 967–975.
 12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–962.
 13. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–867.
 14. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators¹, Connolly S., Pogue J., Hart R., Pfeffer M. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903–12.
 15. Pisters R., Lane D.A., Neiwlaat R., de Vos C.B., Crijns H.J., Lip GY.A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov; 138(5):1093–100.
 16. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *European Heart Journal*, Volume 27, Issue 16, 1 August 2006, Pages 1979–2030.
 17. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747.
 18. Apostolakis, S; Sullivan, RM; Olshansky, B; Lip, GY (Nov 2013). «Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT₂R₂ score». *Chest*. 144(5): 1555–63. doi:10.1378/chest.13–0054.
 19. Proietti M, Lip G. «Simple decision making between a Vitamin K Antagonist and Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant (NOACs): Using the SAME-TT₂R₂ Score. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacology*. <http://ehjcvp.oxfordjournals.org/content/early/2015/03/03/ehjcvp.pvv012>.
 20. Gallagher AM¹, Setakis E, Plumb JM et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011 Nov; 106(5):968–77. doi: 10.1160/TH11-05-0353. Epub 2011 Sep 8.
 21. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.
 22. Camm A.J., Fox K.A.A., Strengths and weaknesses of 'real-world' studies involving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, *Open Heart* 2018; 5:e000788. doi: 10.1136/openhrt-2018-000788.
 23. Gómez-Outes A.; Terleira-Fernández A.I.; Calvo-Rojas G.; Suárez-Gea M.L.; Vargas-Castrillón E. (2013). «Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups». *Thrombosis*. 2013: 640723. DOI:10.1155/2013/640723. PMC 3885278. PMID 24455237.
 24. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Ганиев Т.З., Режаббоев Х.А. Адекватность анти-



тромботической терапии у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. № 1. 2017 г. Стр. 10–14.

25. Антикоагулянтная терапия у пациентов в возрасте 75–80 лет и старше с неклапанной фибрилляцией предсердий. Клиническая фармакология и терапия, 2017, 26(4). стр. 5–14.

СТИМУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

АБДУЛЛАЕВ Т.А., ЦОЙ И.А., МИРЗАРАХИМОВА С.Т.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

XULOSA

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNI DAVOLASHDA STIMULATSION TERAPIYA.

Abdullaev T.A., Tsoy I.A., Mirzarahimova S.T.

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi Toshkent, Uzbekistan.

Annotatsiya: maqolada dekompensatsiyalashgan yurak yetishmovchiligi uchun stimulyatsiya terapiyasi haqida ma'lumot berilgan, ishlatiladigan dorilar tasvirlangan. Bunday bemorlarni davolashda aminofillin bilan digoksinning klassik birikmalariga alohida e'tibor qaratiladi.

Kalit so'zlar: dekompensatsiyalashgan yurak etishmovchiligi, metilksantinlar, digoksin.

SUMMARY

STIMULATING THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE.

Abdullaev T.A., Tsoy I.A., Mirzarahimova S.T.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan

Annotation: the article presents data on stimulation therapy for decompensated CHF, describes the drugs used. Particular attention is paid to the «classic» combination of digoxin with aminophylline in the treatment of such patients.

Keywords: decompensated heart failure, methylxanthines, digoxin.

РЕЗЮМЕ

СТИМУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Мирзарахимова С.Т.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

В статье представлены данные о стимуляционной терапии при декомпенсации ХСН, описаны применяемые лекарственные препараты. Особое внимание уделяется «классическому» сочетанию дигоксина с эуфиллином при лечении больных хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: декомпенсированная сердечная недостаточность, метилксантины, дигоксин.

Классически хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологических процессах в организме. К числу частых причин ХСН относится ИБС, АГ, СД и ХОБЛ, а также клапанные поражения сердца [1].

Если сердечная недостаточность прослеживается на протяжении определенного периода вре-

мени, то ее обозначают как хроническую. При усугублении ХСН говорят о декомпенсации. Это усугубление может произойти внезапно (острая СН) либо постепенно [2]. В этих случаях необходимо внести изменения в лечении больных.

Состояние декомпенсации требует проведения разгрузочно-стимуляционной терапии, которая реализуется с помощью периферических вазодилататоров (инфузионные формы нитратов),

мочегонных препаратов (инфузионные формы петлевых диуретиков) и гликозидных (дигоксин, строфантин) и негликозидных инотропных препаратов (левосимендан, милринон, эуфиллин).

К препаратам, улучшающим сократительную способность сердечной мышцы, помимо сердечных гликозидов, относят лекарственные средства, оказывающие положительное инотропное действие на миокард, с иными чем сердечные гликозиды механизмами [2].

В первую очередь, к ним относятся катехоламины и другие симптоматические амины. Катехоламины действуют через стимуляцию α - и β - адренорецепторов.

Метилксантины-теофиллин, эуфиллин, аминофиллин (ингибиторы фосфодиэстеразы), производное пурина.

Известно, что эти препараты оказывают комплексное действие:

- увеличивают накопление в тканях цАМФ, блокируют аденозиновые рецепторы;
- усиливают синтез и высвобождение эндогенных катехоламинов в коре надпочечников;
- улучшают сократительную способность истонченной диафрагмальной мышцы и миокарда;
- снижают тонус кровеносных сосудов, уменьшают легочное сосудистое сопротивление, понижают давление в «малом» круге кровообращения.

Эффекты препаратов базируются прежде всего на расслаблении бронхов и торможении высвобождения медиаторов [3].

Теофиллин вызывает стимуляцию дыхания и сердечной деятельности, что проявляется в увеличении частоты сердечных сокращений и сократительной функции миокарда, дилатации легочных сосудов, увеличении почечного кровотока.

Короткодействующие препараты теофиллина применяются в случаях, когда необходимо достичь высокой концентрации лекарства в крови. Для длительного лечения предпочтительнее использовать пролонгированные формы.

В случаях развития декомпенсации СН и рефрактерности к мочегонным препаратам, при уровне САД выше 100 мм рт.ст. возможно: внутривенно медленное введение 5–10 мл 2,4%-го раствора эуфиллина, предварительно разведя в 10–20 мл изотонического раствора. Число вливаний определяется тяжестью течения заболевания и состоянием больного.

Достойное место занимают пролонгированные формы теофиллина. Антихолинэргические препараты длительного действия остаются препаратами выбора при лечении больных ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти препараты либо замедленно, либо запрограмми-

рованно освобождают теофиллин из формы, которые можно использовать в амбулаторных условиях.

Дигоксин используется у пациентов с СН и ФП/ТП для контроля ЧСС, так как помимо положительного инотропного эффекта, при плазменных уровнях дигоксина 1,0–2,0 нг/мл наблюдаются снижение автоматизма и увеличение максимального диастолического мембранного потенциала клеток синусового и атриовентрикулярного узла вследствие повышения вагусного тонуса и снижения активности симпатической нервной системы. Эти эффекты сопровождаются удлинением эффективного рефрактерного периода и снижением скорости проведения в атриовентрикулярном узле, а следовательно, и ЧСС при ФП/ТП.

У больных с острой декомпенсированной СН, где противопоказано применение препаратов, обладающих отрицательным инотропным и гипотензивным эффектами, препарат может служить средством выбора для контроля ЧСС при ФП/ТП (класс 2а, уровень С).

При развитии острой и/или декомпенсированной СН с тахисистолической формой ФП предпочтительно внутривенное введение дигоксина с целью достижения быстрого клинического эффекта (Класс 2б, уровень С) [2].

У большинства больных с СН дозировка дигоксина – 0,25 мг/л и менее, сывороточная концентрация – 0,5–1,0 нг/мл (для больных с массой тела более 85 кг – максимум до 0,375 мг/с, а при массе тела менее 60 кг – до 0,125 мг/с) способны оказывать оптимальные гемодинамические эффекты.

При явлениях почечной недостаточности суточная доза дигоксина должна быть уменьшена пропорционально снижению клиренса креатинина и при СКФ менее 60 мл/м. У пожилых больных суточные дозы дигоксина должны быть снижены до 0,0625–0,125 мг/л (1/4 – 1/2 таблетки) [2].

Дигоксин способствует снижению частоты поступления больных в стационар по поводу нарастания тяжести [4].

В Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии в отделении СН и некоронарогенных заболеваний миокарда больным с декомпенсированной СН проводилась стимуляционная терапия:

Euphyllini 2,4% – 5 ml;

Digoxini 0,25% – 1 ml;

NaCl 0,9% – 50 ml.

Внутривенно, капельно, медленно №5–6 в стационарных условиях.

Разгрузочная терапия включала периферические вазодилататоры, преимущественно инфузионные формы нитратов (№5–6 инфузий за период пребывания в стационаре) и внутривенное, капельное введение петлевых диуретиков (торасемид или фуросемид №5–6).



На фоне проводимой терапии состояние из декомпенсации переходило в субкомпенсацию и ста-

билизацию СН, что в дальнейшем позволяло подключить стандартную терапию ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Russ J Cardiol 2017, 1(141): 7–81.
2. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение Кардиология. 2018; 58(56), 1–1643.
3. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. – Москва. Медицина, 2000. Стр. 394, 381, 404.
4. Дядык Ф.И. Ефременко В.А., Куглер Т.Е. Оптимизация дигитальной терапии в клинической практике. Кардиология. №5. 2018. Стр. 4–12.

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

АХМЕДОВА Ш.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

КАРДИОВАСКУЛЯР ХАСТАЛИКЛАРНИ РИВОЖЛАНИШИДА ВИТАМИН D НИНГ АҲАМИЯТИ

Ахмедова Ш.С.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон
Ҳозирги кунда витамин D ни кўп касалликлар ривожланишида ўз ўрни топилган, чунки витамин D кўп функционал гормон сифатида тан олинган ва унинг аҳамияти одам организмидаги деярли ҳамма жараёнларни ген даражасида бошқаришида ўрни исботланган, хаттаки фетал ривожланишда ҳам. Кўпгина тадқиқотларда витамин D нинг паст даражаси АГ, атеросклероз, қандли диабет, метаболлик синдром ва бошқа оғир касалликларнинг ривожланиш хавфи ва уларнинг кечиш даражаси билан яқин алоқалари намойиш этилган. Шунинг учун витамин D етишмовчилиги юрак қон-томир касалликларининг хавф омили деб айтса бўлади, айниқса гиповитаминоз D нинг кенг тарқалганлиги шу муаммони долзарблигини кўрсатади.

Калит сўзлар: кўп функционал гормон, фетал ривожланиши, гиповитаминоз D нинг кенг тарқалганлиги.

SUMMARY

IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES.

Akhmedova Sh.S.

Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent. Uzbekistan

Currently, vitamin D (VD) is given a special place in the development of various human pathologies which is considered as a multifunctional hormone that regulates numerous processes in the human body at the gene level including fetal programming. Numerous studies demonstrate a close relationship between low values of vitamin D and an increased risk of developing hypertension, atherosclerosis, diabetes, metabolic syndrome, as well as their more severe course. Vitamin D deficiency is rightly called a risk factor for cardiovascular disorders. And it is of particular relevance due to the widespread hypovitaminosis D.

Key words: multifunctional hormone, fetal programming, widespread hypovitaminosis D.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ахмедова Ш.С.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан

В настоящее время особое место в развитии различной патологии человека отводят витамину D (VD), который рассматривается как многофункциональный гормон, регулирующий на генном уровне многочисленные процессы в организме человека, в том числе фетальное программирование. Многочис-

ленные исследования демонстрируют тесную связь между низкими значениями VD и повышенным риском развития АГ, атеросклероза, СД, метаболического синдрома, а также их более тяжелым течением. Дефицит VD по праву называют фактором риска сердечно-сосудистых расстройств. И это приобретает особую актуальность в связи с широким повсеместным распространением гиповитаминоза D.

Ключевые слова: многофункциональный гормон, фетальное программирование, распространение гиповитаминоза D.

В последние годы отмечается мировая тенденция ухудшения состояния здоровья населения, что связано как с экологической катастрофой, ухудшением качества пищевых продуктов, ростом вирусных инфекций, так и социальной нестабильностью в обществе. В настоящее время особое место в развитии различной патологии человека отводят витамину D (VD), который рассматривается как многофункциональный гормон, регулирующий на генном уровне многочисленные процессы в организме человека, в том числе фетальное программирование [–3]. В этой связи авторами проведен анализ литературных данных по уточнению значения VD в сердечно-сосудистой патологии человека.

Дефицит VD широко распространен даже в относительно обеспеченных европейских странах [4] вследствие «вестернизации» питания. Например, недавнее исследование когорты из 1006 подростков 12–17 лет показало низкую обеспеченность витамином в 9 странах ЕС. В соответствии с международными критериями статус VD оценивался как оптимальный (уровни 25-гидроксивитамина D более 75 нмоль/л), недостаточный (50–75 нмоль/л), дефицитный (27–50 нмоль/л) и как тяжелый дефицит (менее 27 нмоль/л). Среднее значение уровня 25-гидроксивитамина D по когорте составило 57 нмоль/л, причем 80% обследованных характеризовались субоптимальными уровнями (39% – недостаточный, 27% – дефицит, 15% – тяжелый дефицит) [5].

Известно, что VD представляет собой секостерол, производимый эндогенно в коже благодаря солнечному свету или получаемый извне (пища, лекарственные препараты) [1–3]. В организме человека VD подвергается гидроксилированию, сначала в купферовских клетках печени с помощью фермента 25-гидроксилазы (CYP2R1), превращаясь в кальцидиол (25(OH)D₃), затем в клетках проксимальных канальцев почек с помощью фермента альфа-1-гидроксилазы (CYP27B1) в кальцитриол (1,25(OH)₂D₃) [1–3]. Основная доля 1,25(OH)₂D₃ в организме человека синтезируется в почках, однако часть – в разных типах клеток, которые экспрессируют собственную альфа-1-гидроксилазу, например, в иммунных, эпителиальных клетках организма, костной ткани, эндотелии сосудов, паратиреоидных железах, слизистой оболочке кишечника, клетках нервной ткани, что является дополнительным путем метаболизма этого витамина. Причем считается, что ренальная продукция 1,25(OH)₂D₃ направлена на осуществление

«классических» функций, а экстраренальная – на реализацию других биологических эффектов VD, которые на сегодняшний день являются предметом многочисленных исследований [1–3].

Мишенями активных метаболитов VD являются рецепторы витамина D (VDR – vitamin D receptor), которые присутствуют практически во всех органах и тканях организма [1–3]. На генном уровне активные метаболиты VD связываются со своими специфическими рецепторами (VDR), образуя гормон-рецепторный комплекс D₃-VDR, который имеет свой специфичный ДНК-связывающий домен, контролируя тем самым транскрипцию соответствующих генов [1–3, 6,7]. Открыто множество генов (более 200 подтверждено и более 5000 генов предполагается), работа которых регулируется данным витамином, и только 7–10% из них регулируют экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора [3].

Доказано, что, основная роль VD, наряду с паратиреоидным гормоном и кальцитонином заключается в регуляции кальций-фосфорного обмена. Это имеет первостепенное значение для нормальной минерализации костной ткани, мышечного сокращения, осуществления нервной проводимости и многих других клеточных функций. Свои «классические» функции 1,25(OH)₂D₃ осуществляет как на уровне энтероцитов и клеток проксимальных канальцев почек, увеличивая эффективность усвоения кишечником кальция от 10–15% до 30–40% и фосфора, примерно, от 60 до 80% и стимулируя реабсорбцию кальция из гломерулярного филтратата, так и на уровне клеток костной ткани. Путем активации сложных механизмов 1,25(OH)₂D₃ стимулирует остеокласты, которые участвуют в резорбции Ca²⁺ и фосфора из костной ткани для поддержания их концентрации в сыворотке крови при снижении его содержания в крови и активирует процессы костного ремоделирования путем воздействия на остеобласты [1, 2, 6].

Известно, что свои многочисленные свойства VD начинает проявлять уже в период внутриутробного развития, что подтверждается обнаружением VDR и альфа-1-гидроксилазы в тканях репродуктивной системы, включая яичники, матку, плаценту, яички, гипофиз [1, 2,8]. Установлено, что VD влияет на фетальный «импринтинг» – программирование развития плода и новорожденного и последующий риск заболеваний в детстве и взрослой жизни [1–3]. Выявлено, что 1,25(OH)₂D₃ регулирует ключевые целевые гены, связанные с имплантацией, такие как гомеобокс A10, который



кодирует ДНК-связывающий фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, ответственных за морфогенез и дифференцировку клеток [1, 2, 8]. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ оказывает мощное иммунодепрессивное действие, что играет важную роль в плацентарном развитии, препятствуя реакциям отторжения [9, 10]. Говоря о значении VD в патологии человека, следует отметить, что недостаток VD у беременных женщин способствует неблагоприятному течению беременности [8–13]. Беременные женщины с уровнем 25(OH)D₃ менее 20 нг/мл подвержены повышенному риску возникновения преэклампсии, сахарного диабета беременных, преждевременных родов и рождения недоношенных детей [8–10]. Женщины с уровнем 25(OH)D₃ менее 15 нг/мл почти в 4 раза чаще рожают путем кесарева сечения, чем женщины с уровнем 25(OH)D₃ как минимум 15 нг/мл [9, 12, 13]. Женщины, принимавшие витамин D во время беременности, реже рожают детей с весом менее 2500 грамм при рождении, чем те, кто не получал такого лечения или принимал плацебо [9, 12–14]. Было установлено, что VD регулирует нефрогенез у плода, способствуя дифференцировке почечной ткани и увеличению массы почек. Дефицит материнского VD у крыс стимулировал нефрогенез потомков с 20%-м увеличением числа нефронов, но с уменьшением размера почечных частиц [15]. Кроме того, отмечено положительное влияние приема VD на сердечную деятельность у грудных детей с дилатационной кардиомиопатией и выраженным дефицитом VD [11].

Ассоциации дефицита витамина D с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Еще в 20-е годы прошлого столетия при анализе показателей смертности от ССЗ в Великобритании Wolff L. и White P.D. обратили внимание на то, что летальность от «артериосклеротических заболеваний сердца» в середине зимы на 50% выше, чем в летние месяцы. В последующем аналогичные ассоциации были установлены и в других исследованиях. Так, Geoffrey Rose [16], проанализировав сезонные колебания смертности от инфаркта миокарда в течение 1950–1962 гг., показал, что данные показатели в июне стабильно на 20–70% ниже, чем в декабре. На основании анализа собственных данных и результатов, полученных другими исследователями, ученый сделал вывод о возможном влиянии температурного фактора на тяжесть течения инфаркта миокарда в зимнее время, общего и местного переохлаждения, изменений в рационе питания, снижения физической активности и повышения употребления алкоголя. По его мнению, это способствует нарушениям липидного обмена, повышению артериального давления (АД) и в конечном итоге приводит к ухудшению прогноза при ССЗ.

Несколько позже появились работы, свидетельствующие о наличии линейной зависимости

между показателями сердечно-сосудистой заболеваемости, летальности от инфаркта миокарда и географической широтой. А проведенные эпидемиологические и клинические наблюдения позволили сделать предположения, что именно низкий витамин-D-статус может быть одним из факторов, определяющих географические и сезонные колебания заболеваний сердца и сосудов. Кроме того, появились работы, свидетельствующие о том, что дефицит VD ассоциирован с развитием изменений в состоянии здоровья, которые способствуют формированию сердечно-сосудистой патологии. Так, Martins D. и соавт. [17] изучили связь между сывороточными уровнями 25(OH)D и наличием факторов риска ССЗ среди взрослого населения США. Были отобраны 7186 мужчин и 7902 женщины в возрасте 20 лет и старше. Проведенные исследования показали, что низкие уровни 25(OH)D сочетались с существенным ($P < 0,001$) увеличением показателей отношения шансов (ОШ) развития артериальной гипертензии (АГ) (ОШ относительный риск (OR) = 1,30), сахарного диабета (OR = 1,98), ожирения (OR = 2,29) и повышения уровня триглицеридов в сыворотке крови (OR = 1,47). Таким образом, авторы сделали заключение, что снижение концентраций 25(OH)D в сыворотке крови ассоциировано с важными факторами риска сердечно-сосудистой патологии у взрослого населения США.

В дальнейшем одна за другой стали появляться публикации, подтверждающие наличие непосредственных ассоциаций между значениями VD и частотой ССЗ. Kendrick J. и соавт. [18] изучили связь между концентрациями сывороточного 25(OH)D и распространенностью стенокардии, инфаркта миокарда и инсульта среди 16603 мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше. Из общей группы обследованных была выделена подгруппа из 1308 пациентов (7,9%), которая имела вышеуказанную патологию. Как оказалось, среди данных лиц значения 25(OH)D в пределах до 20 нг/мл регистрировались значительно чаще, чем среди остальных (29,3% по сравнению с 21,4%, $P < 0,0001$). Причем выявленный повышенный риск развития ССЗ (OR = 1,20) при низких значениях 25(OH)D не зависел от ряда других факторов: возраста, пола, национальности, сезона обследования, физической активности, индекса массы тела, курения, АГ, диабета, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, хронических заболеваний почек. На основании этого Kendrick J. и соавт. сделали вывод о наличии сильной и независимой связи между дефицитом 25(OH)D и распространенностью ССЗ в большой репрезентативной выборке взрослого населения США.

Sun Q. и соавт. [19] провели собственное исследование и выполнили метаанализ имеющихся данных об ассоциациях сывороточных уровней 25-гидрокси-витамина D (25(OH)D) с риском развития инсульта. Собственное исследование вклю-

чало обследование 464 женщин, перенесших ишемический инсульт, и такое же количество здоровых лиц. Многофакторный статистический анализ полученных данных, выполненный с поправкой на особенности образа жизни и рациона питания, позволил установить влияние показателей 25(OH)D на частоту развития ишемического инсульта у женщин: низкие уровни 25(OH)D были связаны с повышенным риском развития заболевания (OR = 1,49; P = 0,04). Выявив данную закономерность, авторы совместно со своими результатами обобщили также данные шести других когортных исследований. Число случаев инсульта в данных работах колебалось от 42 до 293. Всего с учетом собственных пациентов для анализа были доступны результаты изучения 1214 случаев инсульта, которые и включили в метаанализ. Проведение статистической обработки объединенных данных позволило подтвердить свои собственные результаты – уровни в сыворотке крови 25(OH)D \leq 31 нмоль/л определяли повышенный риск развития ишемического инсульта (OR = 1,52; P < 0,05).

Несколько позднее Chaudhuri J.R. и соавт. [20] исследовали связь дефицита 25(OH)D с риском развития не только ишемического инсульта, но и отдельных его типов. В течение 2011–2012 гг. в клинике Yashoda индийского штата Andhra Pradesh были отобраны 250 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте 26–89 лет. Контрольную группу составили 250 здоровых добровольцев аналогичного возраста, пола и проживающих в той же местности. Комплексное обследование участников эксперимента включало определение хемилюминесцентным методом уровня 25(OH)D в сыворотке крови. При сравнительной оценке его уровней в группах было исключено влияние сезонного фактора. Полученные результаты исследования показали, что среди пациентов, перенесших инсульт, гипертония регистрировалась значительно чаще, чем в контрольной группе (57,6 против 26,6%; P < 0,0001). Частота обнаружения дефицита 25(OH)D (< 20,0 нг/мл) среди пациентов также была выше (48,8% против 31,6% в контрольной группе, P = 0,0001). Причем пациенты отличались и более частой выявляемостью концентраций 25(OH)D в пределах до 10 нг/мл (22,8% против 12,0%, P = 0,02). Анализ концентраций VD в зависимости от патогенетического типа инсульта показал, что чаще всего значения 25(OH)D < 20,0 нг/мл выявлялись при атеротромботическом инсульте (в 54,9% случаев), причиной которого является атеросклероз крупных церебральных артерий, и кардиоэмболическом инсульте (54,0% случаев), который развивается при полной или частичной закупорке эмболом артерии мозга. Таким образом, индийские ученые обнаружили, что дефицит 25(OH)D имеет независимую ассоциацию с повышенным риском развития ишемического инсульта (OR = 1,6; 95% CI 1,2–2,8). Причем в наибольшей

степени данная ассоциация проявляет себя при атеротромботическом (OR = 2,4; 95% CI 1,6–3,5) и кардиоэмболическом его типах (OR = 2,0; 95% CI – 1,0–3,2).

Витамин D и артериальная гипертензия.

Большое количество работ было выполнено с целью выяснения роли витамин-D-статуса в развитии артериальной гипертензии (АГ). Carbone F. и соавт. [21] провели метаанализ 32 наиболее обстоятельных исследований, опубликованных с 2007 по 2013 г. и посвященных изучению ассоциаций между уровнями 25(OH)D и риском развития АГ. Объектом исследования методом случай-контроль в подавляющем большинстве работ были взрослые лица разного возраста, которые делились на 2 группы – здоровые и пациенты с АГ. Общее количество обследованных составило 145486 (от 219 до 34874 в одном исследовании). 13 исследований было проведено в США, 3 – в Китае, 2 – в Нидерландах и по одному в Германии, Великобритании, Франции, Финляндии, Испании, Италии, Швеции, Дании, Норвегии, Южной Корее, Израиле, Австралии, Пуэрто-Рико. В качестве примера можно привести результаты одной из работ, включенных в метаанализ. Исследование выполнялось в США. Были обследованы 2722 лица в возрасте 18 лет и старше, из которых 24% имели АГ. Все участники эксперимента были разделены на 4 группы со значениями 25(OH)D \geq 40 нг/мл (1 группа), 30–39 нг/мл (2 группа), 15–29 нг/мл (3 группа) и < 15 нг/мл (4 группа). Оказалось, что со снижением уровня 25(OH)D у обследованных повышалась (P < 0,001) частота выявления и риск развития АГ. В 1-ой группе заболевание регистрировалось всего лишь у 20% лиц, а во 2-ой, 3-й и 4-й – соответственно в 27% (OR = 1,3), 41% (OR = 2,0) и 52% (OR = 2,7) случаев, при статистическом анализе было исключено влияние на полученные результаты возраста, половых различий, расовой принадлежности и почечной недостаточности.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве исследований, включенных в метаанализ, а именно в 25 из 32, была установлена четкая взаимосвязь – низкие значения 25(OH)D ассоциировались с повышенным риском развития АГ. Однако в остальных 7 исследованиях все-таки данной закономерности не установлено. Не удалось выявить влияния концентраций 25(OH)D на показатели заболеваемости авторам двух работ, выполненных в Китае, и по одной – в США, Нидерландах, Дании, Франции, Пуэрто-Рико.

Определенный интерес вызывают исследования, цель которых – изучение эффективности приема препаратов VD для профилактики и лечения АГ. Важные данные получили американские ученые во главе с John Forman [22]. Они провели проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 283 здоровых чернокожих жителей США, средний возраст которых составил



51 год. Все участники эксперимента были распределены на 4 группы. Контрольная первая группа получала плацебо. В остальных трех группах назначали холекальциферол: 2-й, 3-й и 4-й – соответственно, в дозе 1000, 2000 и 4000 МЕ/сутки. В начале исследования, а также через 3 и 6 месяцев им производилось измерение систолического и диастолического давления. Изменений в показателях диастолического давления не установлено. Однако систолическое давление в динамике наблюдения достоверно менялось ($P = 0,04$). На 3-й месяц наблюдения в 1-й группе был отмечен прирост систолического давления на 1,7 мм рт.ст., тогда как во 2-й группе у обследуемых давление снизилось на 0,66 мм рт.ст., в 3-й и 4-й – на 3,4 и 4,0 мм рт.ст. соответственно. Таким образом, была выявлена закономерность – чем выше доза приема препарата VD, тем ниже показатели систолического давления. Кроме того, показатели АД имели обратную линейную корреляцию и с уровнями сывороточного 25(OH)D ($P < 0,05$).

Аналогичные исследования проводились не только на здоровых лицах, но и в группах пациентов с АГ. Так, в Пекине (Китай) провели двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование пациентов с АГ I–II степени тяжести [23]. Всем пациентам была назначена терапия препаратом нифедипин в дозе 30 мг/сут. Кроме того, половина из них получали препарат VD ($n = 63$, 2000 МЕ/сутки), остальные ($n = 63$) – плацебо. Амбулаторный мониторинг АД проводили трехкратно – в начале исследования, а также на 3-й и 6-й месяц наблюдения. По показателям безопасности и переносимости препаратов различий между двумя группами не установлено. Вместе с тем, в группе пациентов, принимающих VD, произошло значительное увеличение средних уровней в сыворотке крови 25(OH)D: от значений $19,4 \pm 11,6$ нг/мл в начале наблюдения до $34,1 \pm 12,2$ нг/мл на 6 месяц ($P < 0,001$). Кроме того, в группе, где обследуемые получали нифедипин, по сравнению с группой плацебо через 6 месяцев мониторинга отмечено существенное ($P < 0,001$) снижение показателей АД: систолического на 6,2 мм рт.ст. и диастолического – на 4,2 мм рт.ст. Исходя из полученных данных, китайские ученые сделали вывод о том, что назначение препаратов VD приводит к снижению АД и может быть использовано в качестве адъювантной терапии для пациентов, страдающих АГ I–II степени.

Данные проспективного когортного одноцентрового исследования по снижению как систолического, так и диастолического АД, улучшению суточного профиля АД были получены при добавлении холекальциферола в дозе 2000 МЕ/сутки в течение 3 месяцев к гипотензивной терапии у женщин, находящихся в раннем постменопаузальном периоде. При этом уровень 25(OH)D плазмы крови был корреляционно взаимосвязан с рядом значи-

мых показателей суточного мониторирования АД [24].

Сделанные в двух вышеуказанных работах выводы подтверждаются результатами и других исследований. Вместе с тем следует отметить, что в отдельных работах аналогичного регулирующего действия VD на АД не обнаружено. Так, в 40 клинических центрах США в течение 1993–1998 гг. были обследованы 36282 женщины в постменопаузальном возрасте – от 50 до 79 лет [25]. Цель большого проспективного 7-летнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования изучение влияния препаратов кальция и VD на АД. Проведенное исследование показало, что пероральный прием элементарного кальция в дозе 1000 мг/сутки совместно с витамином D3 по 400 МЕ ежедневно не снижает АД и не уменьшает риск развития АГ в течение 7 лет наблюдения.

Однако полученный результат можно объяснить влиянием целого ряда факторов. К ним можно отнести различия в дизайне исследований, географическую широту проживания отобранных в эксперименты лиц, возраст, особенности питания, физическую активность, национальную и расовую принадлежность. Большое значение может иметь то, каким образом в организм человека поступает VD – с пищевыми продуктами или в виде препаратов, насколько интенсивно происходит образование витамина в кожных покровах под воздействием солнечных лучей.

Несмотря на ряд крупномасштабных исследований, ни в одной работе не был проведен анализ возможного влияния на конечный результат особенностей образования гормональной формы VD – 1,25(OH)₂D и степени абсорбции кальция. А ведь эти процессы зависят не только от возраста, пола, национальности, но и от наличия хронических заболеваний печени, почек, кишечника и т.д. Большое значение могут иметь гормональные особенности пациентов, изменения уровней таких гормонов, как паратгормон, тироксин, трийодтиронин, эстрогены, гормон роста, тестостерон, пролактин. Кроме того, интенсивность синтеза гормональной формы VD и реализация ее эффектов зависят от функциональных показателей транспортных белков (DBP, альбумин), ферментов (25-гидроксилаза, 24-гидроксилаза, 1- α -гидроксилаза), рецептора VD (VDR), FGF23 и т.д., нарушения которых могут сопровождаться проявлениями дефицита VD даже при достаточном его поступлении в организм и/или при нормальных концентрациях 25(OH)D в сыворотке крови. Наряду с вышеизложенным, возможно, основным объяснением причины противоречивости результатов в проведенных исследованиях является то, что к настоящему времени мы не имеем четкого и полноценного понимания механизмов, посредством которых VD обеспечивает регулирующую роль на артериальное давление в частности и на сердечно-сосудистую систему



(ССС) в целом. Эти же пробелы в наших знаниях до сих пор не дают возможности уверенно использовать препараты VD для профилактики и лечения ССЗ.

Пути воздействия витамина на ССС могут быть как прямыми, так и опосредованными. Предположение о непосредственном участии VD в регуляции ССС было сделано исходя из открытия того факта, что VDR экспрессируется в клетках всей сосудистой системы. Кроме того, многие типы клеток, в том числе гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиальные клетки и кардиомиоциты, способны производить фермент 1- α -гидроксилазу. Благодаря этому ферменту происходит внутриклеточное преобразование 25(OH)D в 1,25(OH) $_2$ D – природный лиганд VDR. Таким образом, клетки ССС способны обеспечивать метаболизм VD, производить активную форму витамина D для собственных регуляторных механизмов. Благодаря своим прямым эффектам, 1,25(OH) $_2$ D, как было показано во многих исследованиях, регулирует ренин-ангиотензиновую систему, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, уменьшает интенсивность процессов коагуляции. Кроме того, эффекты VD могут быть опосредованы его участием в регуляции кальциевого и фосфорного гомеостаза, иммунного/воспалительного ответа, углеводного баланса, нарушения в которых, без сомнения, играют важную роль в патогенезе широкого перечня кардиоваскулярных расстройств.

Наиболее важной функцией витамина считается его роль в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая обеспечивает контроль АД, электролитного и водного баланса. Первым важным компонентом этой системы является ренин – протеолитический фермент, который вырабатывается юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Ренин действует на ангиотензиноген и способствует образованию ангиотензина I, который в свою очередь под воздействием ферментативных процессов превращается в активный гормон ангиотензин II. Именно ангиотензин II через соответствующие рецепторы реализует свои свойства как вазоконстриктор. Он является мощным прессорным фактором, сужая артериолы и увеличивая общее периферическое сопротивление. Вазоконстрикция, которая развивается во всех тканях, включая почки, сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений. Кроме того, ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона клубочковой зоной надпочечника, который является наиболее важным регулятором K $^+$ и Na $^+$ баланса, посредством чего играет важную роль в контроле объема жидкости.

Огромное значение в расширении наших знаний об участии VD в регуляции ССС имело открытие его способности подавлять секрецию ре-

нина юкстагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков. Решающая роль в установлении и изучении данного свойства VD принадлежит американскому ученому Yan Chun Li [26]. В 1998 г. он был принят на работу на кафедру медицины Университета г.Чикаго, где продолжил ряд своих экспериментов с использованием чистой линии мутантных мышей, нокаутных по VDR. Наряду с изучением классической роли VDR в обеспечении кальциевого гомеостаза, развития вторичного гиперпаратиреоза и рахита было обращено внимание и на другие последствия отсутствия VDR для организма мышей. Летом 1999 г. Li Y.C. случайно обнаружил, что подстилка у VDR-/-мышей была очень мокрой. Это означало, что они мочились намного больше, чем обычные мыши, содержащиеся в тех же условиях. Озадаченный этим наблюдением, он сделал несколько предположений и решил исследовать экспрессию ренина у мышей мутантной линии. Проведенные исследования позволили выявить удивительный факт: все нокаутные по VDR мыши показывали повышенную экспрессию ренина в тканях, причем его уровень был в несколько раз выше, чем у мышей контрольной группы.

Дальнейшие эксперименты на мышах и в культурах тканей позволили Yan Chun Li получить более детальную информацию. Так, он выяснил, что увеличение экспрессии ренина у VDR-/-мышей вызывало повышение более чем в 2,5 раза сывороточных уровней ангиотензина II. Это сопровождалось значительным ростом как систолического, так и диастолического давления (более чем на 20 мм рт. ст.) и развитием гипертрофии сердца. Кроме того, VDR-/-мыши поглощали в два раза больше воды и, следовательно, выделяли примерно в два раза больше мочи. Причем уровень глюкозы в сыровотке крови оставался в пределах референтных значений, что свидетельствовало о реализации эффектов ангиотензина II при отсутствии нарушений углеводного обмена. Аналогично потреблению и выведению воды увеличивалась как абсорбция, так и экскреция Na и K, при этом их концентрации в крови оставались на нормальных уровнях. Это тоже было обусловлено ростом синтеза ангиотензина II.

Для подтверждения роли VD в регуляции ренина экспериментальным мышам был назначен 1,25(OH) $_2$ D $_3$ по 30 нмоль ежедневно. В результате уже спустя 2 дня после двух доз 1,25(OH) $_2$ D $_3$ экспрессия в почках мРНК ренина снизилась на 35%, а после пяти доз – на 50%. Это явилось дополнительным доказательством того, что именно VD осуществляет отрицательное регулирующее воздействие на продукцию ренина в естественных условиях. Кроме того, в экспериментах в культурах тканей Yan Chun Li выявил, что действие VD на продукцию ренина опосредовано VDR и не зависит от изменений концентраций кальция, фосфора



или паратиреоидного гормона. Более того, оказалось, что ген ренина в промоторной области имеет витамин-D-чувствительный элемент, посредством которого VD оказывает непосредственное регулирующее воздействие на его транскрипцию и производство ренина.

После публикации Yan Chun Li результатов собственных исследований роль VD в ингибции продукции ренина была в последующем подтверждена рядом других экспериментальных работ, эпидемиологическими и клиническими наблюдениями. Это открытие послужило молекулярной основой нашего понимания того, каким образом дефицит VD способствует увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний человека.

Кроме важного значения VD, как непосредственного регулятора ренина, в последнее время обсуждаются и другие возможные механизмы участия витамина в формировании сердечно-сосудистой патологии. Известно, что VDR экспрессируются практически во всех тканях организма человека. Как отмечалось выше, не являются исключением и клетки эндотелия, гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты. Благодаря этому VD оказывает непосредственное регулирующее воздействие на происходящие в них ферментативные процессы, что в конечном итоге направлено на поддержание нормальных физиологических функций клеток и тканей ССС. В экспериментах *in vitro* установлено, что активация VDR индуцирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и повышает их функциональные свойства. Кроме того, VD участвует в регуляции пролиферации, миграции и минерализации гладкомышечных клеток сосудов [21]. Наряду с этим, хорошо известным фактом является то, что дефицит VD сопровождается развитием вторичного гиперпаратиреоза. В связи с вышеизложенным, недостаточность VD может вызывать нарушения функциональных свойств сосудов, сердца и способствовать развитию кальцификатов.

Следует отметить, что связь между дефицитом VD и ССЗ установлена и для женщин в постменопаузальный период [27]. Причем одним из механизмов влияния витамина на функцию ССС у женщин является его участие в синтезе эстрадиола, роль которого в регуляции миокардиоцитов и эндотелиальных клеток осуществляется через присутствующие в них эстрогеновые рецепторы [28].

Другой механизм влияния VD на риск сердечно-сосудистых заболеваний может быть опосредован его способностью регулировать липидный обмен, нарушение которого приводит к развитию атеросклероза.

Витамин D и атеросклероз. Атеросклероз наряду с АГ считается основной и независимой причиной патологии ССС. Дислипидемия сопровождается отложением холестерина, триглицеридов

в интимае сосудов, вследствие чего формируются атероматозные бляшки. Атерогенными свойствами обладают липопротеиды низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также аполипопротеид В (АpoB). Протективные же свойства характерны для липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которые обеспечивают удаление холестерина из пораженной интимы. Основным компонентом ЛПВП является аполипопротеид А1 (АpoA1). Соотношение уровней атерогенных и антиатерогенных липопротеидов АpoB/АpoA1 (или ЛПНП/ЛПВП) используют как показатель нарушений липидного обмена и риска развития атеросклероза. В частности, высокий индекс АpoB/АpoA1 является хорошим предиктором ССЗ и используется в качестве маркера риска инфаркта миокарда.

В места отложения холестерина привлекаются моноциты и лимфоциты, усиливается местная продукция ряда цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и др. Все это сопровождается последующим разрастанием в интимае соединительной ткани и развитием кальциноза, что приводит к деформации и сужению просвета сосудов, вплоть до их полной облитерации. Особо опасен атеросклероз сосудов миокарда, который ведет к развитию ишемической болезни сердца.

Ряд проведенных исследований демонстрирует связь уровней VD с неблагоприятными изменениями липидного профиля. Установлена прямая корреляция значений 25(OH)D с показателями ЛПВП и АpoA1, а также отрицательная – с уровнями ЛПНП и триглицеридов. Так, в Финляндии было проведено комплексное обследование 2822 представителей местного населения в возрасте от 45 до 74 лет [29]. Из них женщин было 1474 (52,2%), мужчин – 1348 (47,8%). Изучение показателей липидограммы показало, что повышенные уровни триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л), а также высокие показатели соотношений АpoB/АpoA1 сочетались со сниженными концентрациями в сыворотке крови 25(OH)D как у мужчин ($P < 0,001$), так и у женщин ($P < 0,001$). Причем выявленные ассоциации оставались статистически значимыми даже после проведения многомерного анализа, выполненного с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, месяц отбора проб, физическую активность, курение, окружность талии.

Monica Verdoia и соавт. [30] обследовали большую группу пациентов, которым производилась коронарная ангиография. Из них 70,4% ($n = 1484$) имели гиповитаминоз D. Авторы исследования установили, что значения 25(OH)D имели обратную взаимосвязь с уровнями общего холестерина ($P = 0,002$), ЛПНП ($P < 0,001$) и триглицеридов ($P = 0,01$). При этом они показали, что наличие у пациента дефицита VD опосредованно через нарушения липидного обмена определяло повышенный риск ишемической болезни сердца ($OR = 1,32$,

$P = 0,004$), в том числе тяжелого течения данного заболевания ($OR = 1,18$; $P = 0,05$).

Благоприятное влияние VD на липидный профиль отмечено и в работе, выполненной в университете Tromsø, северная Норвегия [31]. Проведенный норвежскими учеными анализ результатов обследования более 13 тыс. лиц показал, что высокие уровни 25(OH)D обуславливают значительное ($P < 0,05$) снижение уровней триглицеридов и индекса ЛПНП/ЛПВП. При статистической обработке данных было исключено влияние пола, возраста, индекса массы тела и месяца забора биоматериала на полученные результаты.

Целью работы Qin X.F. и соавт. [32] явилось изучение целесообразности назначения препаратов VD в терапии гиперхолестеринемии. Всего в двойном слепом плацебо контролируемом эксперименте участвовали 56 жителей Пекина, имеющих нарушения липидного обмена. Пациенты были рандомизированы в две группы по 28 человек. Представителям первой группы дополнительно к статинам был назначен VD в дозе 2000 МЕ/сут. Остальные вместо витамина получали плацебо. Показатели липидограммы оценивали в начале исследования, а также через 1, 3 и 6 месяцев лечения. Анализ полученных результатов показал, что прием VD привел к увеличению концентрации сывороточных уровней 25(OH)D на $16,3 \pm 11,4$ нг/мл ($P < 0,001$). Через 6 месяцев наблюдения в группе лиц, получавших препараты VD, по сравнению с группой контроля установлено значительное снижение концентраций холестерина и триглицеридов. Разница вышеуказанных показателей между группами составила, соответственно, 22,1 мг/дл ($P < 0,001$) и 28,2 мг/дл ($P < 0,001$). Своими результатами авторы подтвердили благоприятное действие VD на липидный обмен и предположили возможность использования витамина в качестве адьювантной терапии для пациентов с гиперхолестеринемией.

Следует отметить, что согласно современным представлениям, важным компонентом патогенеза атеросклероза является воспалительный процесс, в обеспечении которого серьезное значение отводится провоспалительным цитокинам. Главным образом макрофаги и Т-лимфоциты, мигрирующие в зоны атеросклеротических поражений, производят широкий спектр провоспалительных цитокинов, которые выполняют ключевую роль в прогрессировании атеросклероза. Кроме того, на данный момент есть весомые доказательства участия в атерогенезе С-реактивного белка (СРБ). Считается, что СРБ специфически связывается с молекулами холестерина в интима сосудов, вследствие чего происходит активация комплемента и инициация воспалительного процесса. СРБ обнаруживается в атеросклеротических бляшках, отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда, и его концентрация проспективно

определяет риск развития сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда и инсульта.

Регулирование иммунной/воспалительной реакции в интима сосудов является одним из наиболее достоверных из изученных механизмов антиатерогенного действия VD [33]. Противовоспалительный эффект VD реализуется разными путями. VD оказывает стимулирующее действие на производство оксида азота и ингибирует продукцию активных форм кислорода, оксидативный стресс. Отмечено, что VD подавляет экспрессию циклооксигеназы-1 и -2, ферментов, которые участвуют в синтезе простаноидов (простагландины, простациклины, тромбоксаны). Как известно, снижение активности циклооксигеназ ослабляет выраженность воспалительного процесса за счет уменьшения уровня простагландинов и экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, участвуя в регуляции функциональной активности макрофагов, 1,25(OH)₂D способствует также снижению их воспалительного потенциала. VD ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вследствие чего предупреждает их морфологические изменения и секрецию ими воспалительных молекул. Воздействие VD на иммунокомпетентные и гладкомышечные клетки сопровождается подавлением экспрессии ИЛ-6, ФНО- α и повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-10.

Наряду с вышеизложенным, протективная роль VD в отношении развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии опосредована и его способностью снижать продукцию СРБ. Для определения значимости назначения препаратов VD в изменении уровня циркулирующего СРБ проведен метаанализ, в который были включены результаты исследований, опубликованных до февраля 2014 г. и представленные в PubMed, Web of Science и Cochrane library [23]. Для статистической обработки данных было отобрано 10 исследований, объединивших 924 участника. Проведенный метаанализ показал, что прием препаратов VD значительно снижает уровень СРБ в сыворотке крови (на 1,08 мг/л). Причем более выраженное уменьшение значений данного показателя (на 2,21 мг/л) обнаружено в подгруппе у лиц, имеющих исходные концентрации СРБ в пределах ≥ 5 мг/л.

Следует отметить, что для показателей VD обнаружены ассоциации и с другими маркерами воспаления. Так, Mellenthin L. с соавт. [34] провели комплексное обследование взрослого населения Померании. Были изучены уровни 25(OH)D и ряд показателей воспалительного процесса у 2723 мужчин и женщин в возрасте 25–88 лет. Авторы работы установили достоверные обратные связи уровней VD с концентрациями фибриногена в общей группе обследованных ($P < 0,01$) и количеством лейкоцитов в крови у курильщиков ($P = 0,02$). Помимо того, была установлена U-образная зави-



симость от концентраций 25(OH)D значений СРБ ($P < 0,01$).

Кроме вышеизложенного, дефицит VD может опосредованно повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений через нарушения углеводного обмена и участие в патогенезе сахарного диабета.

Дефицит витамина D и патофизиология диабета. VD и его активные метаболиты необходимы не только для обмена кальция, но и вовлечены в процессы роста и развития клеток. VD способствует всасыванию кальция, который необходим для секреции инсулина [35], оказывает иммуномодуляторное воздействие на панкреатические бета-клетки [36]. Кроме того, сахарный диабет (СД) 1-типа и СД 2-типа связаны с воспалением, при этом патофизиология СД 1-типа включает аутоиммунный компонент. Тем не менее, точные механизмы, посредством которых VD и кальций оказывают защитное метаболическое действие, не вполне ясны и требуют дальнейшего изучения [37].

Проводимые в течение последних десятилетий эпидемиологические исследования предоставили неоспоримые свидетельства ассоциации между недостаточным потреблением VD и риском развития диабета и его осложнений.

Следует отметить, что в эпидемиологических исследованиях вообще оценка нутрициальных факторов достаточно часто производится на основе опросников диеты. Опросники не всегда калибруются по уровням соответствующих метаболитов (например, активных форм VD, магния, цинк и др.) в плазме крови пациентов. Соответственно, использование только некалиброванных опросников снижает достоверность исследования.

В случае же эпидемиологических работ по взаимосвязи VD с риском диабета, большинство исследований включило непосредственные измерения концентраций уровней витамина D, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D) в плазме крови. Использование непосредственных измерений уровней метаболитов в плазме крови значительно повышает научную достоверность этих исследований. Заметим, что во всех цитируемых ниже крупномасштабных исследованиях оценивался риск развития СД 2-типа.

Важным результатом этих исследований также является подтверждение низкого уровня VD в плазме как независимого фактора риска сахарного диабета 2-го типа. Например, в крупномасштабном исследовании «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES) было показано, что недостаточное потребление витамина D связано с повышенным риском такого серьезного осложнения СД 2-типа как периферическая нейропатия (OR = 2,12; 95% CI 1,17–3,85). Достоверность ассоциации сохранялась после поправок на демографические факторы, ожирение и сопутствующие заболевания, в т.ч. диабет [38].

В рамках крупномасштабного «Исследования Здоровья Медсестер» («Nurses' Health Study», США) было проведено сравнение группы из 608 женщин с впервые выявленным СД 2-типа и контрольной группы из 559 женщин без диабета. После корректировки на другие факторы риска, более высокие уровни 25(OH)D в плазме крови были ассоциированы с более низким риском СД 2-типа. При сравнении подгруппы с самыми высокими уровнями 25(OH)D (более 33 нг/мл) с подгруппой с самыми низкими уровнями 25(OH)D (менее 14 нг/мл) риск СД 2-типа снижался почти в 2 раза (OR = 0,52; 95% CI 0,33–0,83) [39].

Исследования указали не только на повышение риска развития СД 2-типа при дефиците VD, но и на влияние дефицита VD на различные метаболические факторы риска развития диабета, такие как уровни глюкозы натощак, чувствительность к инсулину, уровни гликированного гемоглобина, показатели метаболического синдрома и т.д. как у здоровых, так и у пациентов, страдающих диабетом. Например, в исследовании группы 126 пациентов с глюкозотолерантностью регрессионный анализ показал достоверные корреляции между уровнями 25(OH)D в плазме крови и чувствительностью к инсулину ($p = 0,0007$) и концентрацией глюкозы натощак ($p = 0,027$) [40].

В исследовании 292 женщин 50–79 лет установлены корреляции между сниженными уровнями 25(OH)D сыворотки с повышением показателей избыточного веса: ИМТ ($p = 0,0002$); окружности талии ($p < 0,0001$); отношением талии и бедер ($p < 0,0001$); повышением уровней триглицеридов ($p < 0,0001$). Риск метаболического синдрома при высоком (52 нмоль/л) по сравнению с самым низким (<35 нмоль/л) уровнями 25(OH)D в сыворотке снижался в 3 раза (OR = 0,28; 95% CI 0,4–0,56) [41].

Пониженные уровни 25(OH)D в сыворотке крови коррелируют с одновременным присутствием кардиометаболических факторов риска. По данным упоминаемого ранее крупномасштабного исследования NHANES (2001–2006) когорты 5867 подростков (12–19 лет), риск метаболического синдрома был на 70% выше среди пациентов с концентрациями 25(OH)D в сыворотке, соответствующими самой нижней трети (OR = 1,71; 95% CI 1,11, 2,65, $p < 0,01$). Недостаточность 25-гидроксивитамина D также коррелировала с увеличенной окружностью талии ($P < 0,0001$), повышенным систолическим артериальным давлением ($P = 0,01$) и снижением холестерина ЛПВП ($p < 0,0001$) [42].

Уровни VD плазме крови влияют на уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) – долговременного показателя глюкозотолерантности. В исследовании 668 пожилых (возраст 70–74 года) уровни 25-гидроксивитамина D менее 50 нмоль/л в два раза повышали риск вновь диагностированного диабета 2-го типа. Статистическая значимость эффекта сохранялась после поправок на ИМТ, пол,

воздействие полихлорированных бифенилов, триглицериды сыворотки, ЛПВП и курение. При более высоких концентрациях 25-гидроксивитамина D наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина [43].

Взаимосвязь между уровнями 25-гидроксивитамина D в сыворотке и уровнями HbA1c была изучена у 9773 участников в рамках исследования NHANES 2003–2006 годов («National Health and Nutrition Examination Survey»). Мультипараметрическая линейная регрессия показала, что уровни 25(OH)D в сыворотке были обратно пропорциональны уровням гликированного гемоглобина HbA1c пациентов в возрасте 35–74 лет ($p = 0,0045$) [44].

Исследование группы из 280 пациентов с СД 2-типа (59% мужчин, возраст 68 ± 10) показало, что дефицит витамина D способствует истощению эндотелиальных клеток-предшественников ($-0,12\%$, $P = 0,022$), снижению поток-опосредованной вазодилатации по данным УЗИ ($-1,43\%$, $P = 0,001$) и повышению уровня HbA1c ($P = 0,032$) [45].

В выборке 1972 участников Фрамингемской когорты было установлено 133 впервые выявленных случаев СД 2-типа в течение 7 лет наблюдений. По сравнению с лицами с самой низкой обеспеченностью (нижняя треть концентраций 25(OH)D) в начале исследования, риск развития СД 2-типа среди участников в самой высокой трети концентраций 25(OH)D был на 40% выше после поправок на возраст, пол, окружность талии, семейную историю СД 2-типа, артериальную гипертензию, низкий уровень липопротеина высокой плотности (ЛПВП), повышение уровня триглицеридов и повышенный уровень глюкозы натощак ($OR = 0,60$; 95% CI – $0,37–0,97$, $P = 0,03$) [46].

В крупномасштабном австралийском исследовании когорты из 5200 участников наблюдалась в течение 5 лет. За этот период было установлено 199 новых случаев СД 2-типа. Пациенты с диабетом имели более низкие концентрации 25(OH)D в сыворотке (58 и 65 нмоль/л, $p < 0,001$) и так же более низкое суточное потребление кальция по диетарному опроснику (881 и 923 мг/сут, $p = 0,03$). Увеличение уровня 25(OH)D на каждые 25 нмоль/л было связано с 24%-м снижением риска развития диабета ($OR = 0,76$; 95% CI – $0,63–0,92$) после поправок на возраст, окружность талии, географический регион проживания, курение, физическую активность, семейную историю диабета, диетарное потребление магния, гипертензию и уровни триглицеридов [47].

Метаанализ 11 наблюдательных исследований (3612 случаев СД 2-типа, всего 59325 участников) показал, что уровни 25-гидроксивитамина D в самом высоком квартиле соответствовали снижению риска СД 2-типа на 41% ($OR = 0,59$; 95% CI – $0,5–0,67$) [48].

Более высокие уровни 25-гидроксивитамина D в крови были ассоциированы со сниженным риском СД 2-типа. Метаанализ 21 проспективного

исследования в общей сложности включил 76220 участников (4996 случаев СД 2-типа). В квартиле пациентов с самыми высокими уровнями 25(OH)D относительный риск диабета 2-го типа составил 0,62 (95% ДИ – $0,54–0,70$). Более высокие уровни 25(OH)D были ассоциированы с более низким риском развития диабета вне зависимости от пола, продолжительности наблюдений, размера выборки, или метода измерения концентраций 25(OH)D. Увеличение уровней 25(OH)D на каждые 10 нмоль/л соответствовало снижению риска развития СД 2-типа на 4% (95% CI 3–6; $P < 0,0001$) [49].

Метаанализ 16 кросс-секционных исследований показал, что при увеличении уровней 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в сыворотке/плазме крови на каждые 25 нмоль/л риск метаболического синдрома снижался на 13% ($OR = 0,87$; 95% CI – $0,83–0,92$, $p < 0,001$) [50].

Метаанализ 18 проспективных исследований суммарно включил 210107 участников (15899 пациентов с метаболическими расстройствами), наблюдаемых, в среднем, в течение 10 лет (95% ДИ – 3–22 года). Уровни 25(OH)D в верхней трети соответствовали снижению риска СД 2-типа на 19% ($OR = 0,81$; 95% CI – $0,71–0,92$), метаболического синдрома на 14% ($OR = 0,86$; 95% CI $0,80–0,92$) [51].

Заключение. Таким образом, к настоящему времени мы располагаем неопровержимыми доказательствами того, что дефицит VD играет определенную роль в патогенезе ССЗ. Многочисленные исследования демонстрируют тесную связь между низкими значениями VD и повышенным риском развития АГ, атеросклероза, СД, метаболического синдрома, а также их более тяжелым течением. Дефицит VD по праву называют фактором риска кардиоваскулярных расстройств. И это приобретает особую актуальность в связи с широким повсеместным распространением гиповитаминоза D.

Несомненно, имеющаяся противоречивость полученных результатов в отдельных работах, посвященных оценке эффективности приема препаратов VD для профилактики и лечения ССЗ, требует выполнения крупномасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых испытаний. Основной целью данных исследований, по всей видимости, должна быть разработка конкретных лечебно-профилактических схем (доза, кратность, длительность и т.д.) назначения препаратов VD при той или иной сердечно-сосудистой патологии.

Однако, несмотря на отдельные, не до конца решенные вопросы, медицинские работники, в том числе врачи-кардиологи, должны быть осведомлены о возможных негативных последствиях дефицита VD и уже сегодня более широко использовать методы контроля VD-статуса и его коррекции.



ЛИТЕРАТУРА

1. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911–1930.
2. Arash Hossein, Michael F. Holick. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo clinic proceedings.* 2013; 88(7):720–755.
3. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S., Wagner C.L., Hollis B.W., Grant W.B. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(10):976–989.
4. Wallis D.E., Penckofer S. et al The «sunshine deficit» and cardiovascular disease. *Circul;* 2008. 118: 1476–85.
5. Gonzalez-Gross M., Valtuena J. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr.* 2011; *Br J Nutr.*:1–10.
6. Захарова И.Н., Яблочкова С.В., Дмитриева Ю.А. Известные и неизвестные эффекты витамина D. *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12: 2: 20–25.
7. Ramagopalan S.V., Heger A., Berlanga A.J. et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Research.* 2010, 20(10): 1352–1360.
8. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина,* 2013. 7(76): 42–47.
9. De-Regil L.M., Palacios C., Ansary A., Kulier R., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Rev.* 2012. 15(2): 873.
10. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(1):68–7731.
11. Kim B.G., Chang S.K., Kim S.M., Hwang J.S., Jung J.W. Dilated cardiomyopathy in a 2 month-old infant: a severe form of hypocalcemia with vitamin D deficient rickets. *Korean Circ J.* 2010; 40(4):201–203.
12. Lapiplonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *MedHypotheses.* 2010; 74(1): 71–75.
13. Ma R., Gu Y., Zhao S., Sun J., Groome L.J., Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303(7): 928–935.
14. Wei S.Q., Qi H.P., Luo Z.C., Fraser W.D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(9):889–899.
15. Maka N., Makrakis J., Parkington H.C. et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 55.
16. Rose G. Cold weather and ischaemic heart disease / G. Rose // *Br. J. Prev. Soc. Med.* – 1966. – Vol. 20, №2. – P. 97–100.
17. Martins D. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. Martins [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, №11. – P. 1159–1165.
18. Kendrick J. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J. Kendrick [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 205, №1. – P. 255–260.
19. Sun Q. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis / Q. Sun [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43, №6. – P. 1470–1477.
20. Chaudhuri J.R. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients / J. R. Chaudhuri [et al.] // *J. Stroke.* – 2014. – Vol. 16, №1. – P. 44–50.
21. Carbone F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension / F. Carbone [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6, №5. – P. 260–276.
22. Forman J. P. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks / J. P. Forman [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61, №4. – P. 779–785.
23. Chen N. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a metaanalysis of randomized controlled trials / N. Chen [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, №6. – P. 2206–2216.
24. Поворознюк В.В. Внескелетные эффекты витамина D / В.В. Поворознюк, Н.А. Резниченко, Э.А. Майлян // *Боль. Суставы. Позвоночник.* – 2014. – №1(2). – С. 19–25.
25. Margolis K.L. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial / K.L. Margolis [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52, №5. – P. 847–855.
26. Li, Y. C. Discovery of vitamin D hormone as a negative regulator of the renin-angiotensin system / Y.C. Li // *Clin. Chem.* – 2014. – Vol. 60, №3. – P. 561–562.
27. Pérez-López F. R. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women / F. R. Pérez-López // *Maturitas.* – 2009. – Vol. 62, №3. – P. 248–262.
28. Gangula P.R. Protective cardiovascular and renal actions of vitamin D and estrogen / P. R. Gangula [et al.] // *Front. Biosci. (Schol Ed).* – 2013. – Vol. 1, №5 – P. 134–148.
29. Miettinen, M. E. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D with Lifestyle Factors and Metabolic



- and Cardiovascular Disease Markers: Population-Based Cross-Sectional Study (FIN-D2D) / M. E. Miettinen [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, №7. – e100235.
30. Verdoia M. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease / M. Verdoia [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44, №7. – P. 634–642.
31. Jorde R. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile / R. Jorde [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64, №12. – P. 1457–1464.
32. Qin X.F. et al. Effects of vitamin D on plasma lipid profiles in statin-treated patients with hypercholesterolemia: A randomized placebo-controlled trial / X.F. Qin [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2014. – May 2.: S0261–5614(14)00125–3.
33. Yin K. Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D.K. Agrawal // *J. Inflamm. Res.* – 2014. – №7. – P. 69–87.
34. Mellenthin L. Association between serum vitamin D concentrations and inflammatory markers in the general adult population / L. Mellenthin [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – Vol. 63, №8. P. 1056–1062.
35. Boucher B.J. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(1):61.
36. Palomer X., Gonzalez-Clemente J.M. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(3):185–197.
37. Danescu L.G., Levy S., Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009; 35(1):11–7.
38. Soderstrom L.H., Johnson S.P., Diaz V.A., Mainous Iii A.G. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001–2004 NHANES. *Diabet Med*. 2011; *Diabet Med*: 101111/j1464–10111.
39. Pittas A.G., Sun Q., Manson J.E. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2010; 33(9):2021–2023.
40. Warzocha K., Ribeiro P., Bienvenu J., Roy P. Genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor locus influence non-Hodgkin's lymphoma outcome. *Blood*. 1998; 91(10):3574–3581.
41. Ganji V., Zhang X., Shaikh N. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(1):225–33.
42. Chacko S.A., Song Y. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(1):209–17.
43. Dalgard C., Petersen M.S. Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians. *Diabetes Care*. 2011; 34(6):1284–8.
44. Kositsawat J., Freeman V.L. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2010; 33(6):1236–8.
45. Yiu Y.F., Chan Y.H. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(5):E830–5.
46. Meigs J.B., Pittas A.G., Economos C.D. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6):1627–33.
47. Gagnon C., Lu Z.X., Magliano D.J. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011; 34(5):1133–8.
48. Forouhi N.G., Ye Z. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012 ;55(8):2173–82.
49. Song Y., Wang L., Pittas A.G. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1422–8.
50. Ju S.Y., Jeong H.S., Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3):1053–63.
51. Khan H., Kunutsor S. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72(1):89–97.



АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА АРТЕРИЯЛАР ЎЗГАРИШНИ НОИНВАЗИВ ТАШХИСЛАШ

ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А., БЕКМЕТОВА Ф.М., ТУРАПОВ Б.В.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази,
Тошкент. Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Хамидуллаева Г.А., Бекметова Ф.М., Турапов Б.В.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,
г. Ташкент. Узбекистан

В статье освещены сосудистые поражения при артериальной гипертензии и методы их неинвазивной диагностики. Показаны нарушения физиологических функций эндотелия, играющего важную роль в патогенезе артериальной гипертензии, появление дисфункции эндотелия, ремоделирование артерий и артериол под высоким артериальным давлением, развитие процессов артериосклероза и атеросклероза в артериальном русле. Приведены методы неинвазивной диагностики, такие как, определение эндотелиальной дисфункции, толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, артериальной жесткости, расчет скорости пульсовой волны и плечелодыжечного индекса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, изменение артерий, неинвазивная диагностика.

SUMMARY

NONINVASIVE DIAGNOSTICS OF ARTERIAL DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Khamidullaeva G.A., Bekmetova F.M., Turapov B.V.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

The article covers vascular lesions and methods of their non-invasive diagnosis in arterial hypertension. There are shown disorders of the physiological functions of the endothelium, endothelial dysfunction, which plays an important role in the pathogenesis of arterial hypertension, remodeling of the arteries and arterioles under high blood pressure, development of arteriosclerosis and atherosclerotic processes in the arterial vessel. Non-invasive diagnostic methods are given, such as endothelial dysfunction, thickness of the intima-media complex of the common carotid artery, arterial stiffness, calculation of pulse wave velocity and shoulder-ankle index.

Key words: arterial hypertension, arterial disorders, noninvasive diagnostics.

ХУЛОСА

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА АРТЕРИЯЛАР ЎЗГАРИШНИ НОИНВАЗИВ ТАШХИСЛАШ

Хамидуллаева Г.А., Бекметова Ф.М., Турапов Б.В.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент ш. Ўзбекистон

Мақолада артериал гипертонияда қон томирларнинг ўзгариши ва уларни ноинвазив ташхислаш усуллари ёритилган. Артериал гипертониянинг патогенезида муҳим аҳамиятга эга, артерияларнинг эндотелий қатлами физиологик асосларининг бузилиши ва эндотелий дисфункциясининг келиб чиқиши, юқори артериал босим таъсирида артериялар ва артериолаларнинг ремоделланиши, артериосклероз ва атеросклероз жараёнларининг ривожланиши кўрсатилган. Эндотелий дисфункциясини баҳолаш, уйқу артерияси интима-медиа қалинлигини аниқлаш, артериялар дағалланишини ва пульс тўлқини тезлигини, елка-тўпиқ индексини ҳисоблаш каби ноинвазив ташхислаш усуллари келтирилган.

Калит сўзлар: артериал гипертония, артериялар ўзгариши, ноинвазив ташхислаш.

Артериал гипертониянинг (АГ) шаклланишида ва ривожланишида қон томир эндотелий-си томонидан идора қилинадиган томирлар тонуси ва гомеостазининг аҳамияти каттадир. 1998 йилда ўтказилган АГ ни ўрганиш бўйича Халқаро жамиятнинг конгрессида АГ нинг янги талқини, яъни «АГ қон томир эндотелийси функциясининг бузилиши натижасида томирлар силлиқ мушакла-

рининг констрикцияси ва ремоделиннинг келиб чиқиши, қон томирларнинг чап қоринчанинг қон отишига қаршилигининг ортиши, уларнинг структурасининг ўзгариши ва атеросклерозга мойилликнинг ортишига олиб келадиган касаллик» сифатида, бунда кўпчилик ҳолларда АБ нинг ошиши кузатилади, деб таърифланган [8]. Қон томир эндотелий-си дисфункциясига барча юрак-қон томир (ЮҚТ)



касалликлари патогенезида иштирок этувчи ва ЮҚТ асоратларини башоратловчи асосий патогенетик омил сифатида қаралади.

Томир эндотелийсининг физиологик роли.

Томирлар интимасининг эндотелиал ҳужайралари қон томирларида моноқатлам ҳосил қилиб, қон элементлари ва томир орасида барьер – тўсиқ функциясини бажаради. Шу билан бирга эндотелиал ҳужайралар организмнинг ички гомеостазини сақлашда фаол иштирок этади. Катта кишиларнинг томирлар эндотелийсининг умумий массаси 1,8 кг ни ташкил қилади. Томир эндотелийсини организмнинг барча аъзоларидаги қон томирларини қамраб олган эндокрин «дарахт»га ўхшатиш мумкин [11]. Эндотелиал ҳужайралар эндокрин фаолликка эга бўлиб, ўз фаолиятида томирлар силлиқ мушаклари билан чамбарчас боғланиб, қон томир тонусини назорат қилайди.

Қон оқими томонидан тромбоцитар факторлар, нейротрансмиттерлар, гормонлар таъсирга жавобан эндотелиоцитлар вазодилатация ва вазоконстрикцияни келтирувчи моддалар ишлаб чиқаради [7]. Вазодилататорларга азот оксиди (NO), простаглицин, С – натрийуретик пептид, адреномедулин кирса, вазоконстрикторлар – эндотелин – 1, тромбоксан – А2 киради. Ундан ташқари, эндотелий юзасида ангиотензин I (АТ I) нинг ангиотензин II (АТ II) га айланиши содир бўлади. Бундан келиб чиқиб, эндотелийнинг асосий физиологик хусусиятлари қуйидагилардан иборат:

– Қон томир тонусининг бошқарилиши (вазодилатация / вазоконстрикция).

– Қон оқимининг узлуксизлигини таъминлаш; қон томир деворининг анатомик бутунлигини ва ангиогенез жараёни бошқарувини таъминлаш.

– Гомеостазни бошқариш (коагуляция ва фибринолиз омилларининг синтези / ингибицияси).

– Яллиғланиш жараёнини бошқаруви (яллиғланишга мойил ва қарши омилларнинг синтези). Қон томир эндотелийси доимо ташқи таъсир остида, томир ичидан унинг эндотелиал юзасига «ҳужум» қилувчи кўпгина омиллар таъсирида бўлади ва уларга жавобан эндотелиоцитлар метаболик жараёнларни фаоллаштиради.

Томир эндотелийсининг дисфункцияси. Эндотелий ренин-ангиотензин-альдостерон тизими (РААТ)нинг фаоллигини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга. Ўз навбатида РААТнинг ангиотензин-ўзгартирувчи фермент (АУФ) фаоллигини оширувчи эндотелий юзасидаги гиперактивацияси, АТ II нинг ҳаддан ташқари кўпайишига ва эндотелий функциясининг бузилиши, унинг дисфункциясига олиб келади. АУФ кининаза брадикининни деградацияловчи, парчаловчи хусусияти орқали ва АТ I ни АТ II га ўзгаришини таъминлаб, эндотелийда ўрнатилган мувозанат бузилишига ва эндотелий дисфункцияга олиб келади. Эндотелий дисфункцияси (ЭД) – ЮҚТ континууми касалликлари патогенезининг асосий омили ҳисобланади. ЭД ни АГ ли беморларда, то-

мирлар атеросклерозиди, юрак ишемия касалиги ва унинг асоратлари (ўткир коронар синдром, миокард инфаркти), юрак етишмовчилигида учратиш мумкин, ЭДнинг яққоллиги даражаси келтирилган касалликларнинг ривожланиш босқичларига монанд кучаяди. ЭДнинг моҳияти – кучли вазодилататор ва антитромбоцитар агент – NOнинг эндотелиоцитлар томонидан ишлаб чиқишининг камайишидир. Бунда томир ичи гомеостазини сақлаб турувчи мувозанатнинг бузилиши, вазоконстрикция, тромбо- ва фибриногенезнинг устун келиши натижасида қон томирларда атерогенез кучайиб, атеросклерознинг барвақт ривожланиши ва ЮҚТ хавфининг ошиши кузатилади [10].

ЮҚТ касалликларида эндотелий функциясини баҳоловчи адекват усулларни ишлаб чиқиш ҳанузгача долзарблигини йўқотмади. Ҳозирги вақтда эндотелий функциясини баҳолашда бир қатор функционал ва лаборатор услублар мавжуд, аммо Европа гипертония жамиятининг (2013 й.) тавсияларида ЭД баҳолаш услублари, ЮҚТ хавфини башоратловчи ўрта даражадаги омил сифатида қўшимча диагностика услублар қаторига киритилган [13].

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА АРТЕРИЯЛАР ВА АРТЕРИОЛАЛАР РЕМОДЕЛИНГИ

АГда содир бўладиган ремоделинг жараёни – бу қон томирлар деворининг ўзгаришидир. Маълумки, артериал томирлар девори уч қатламдан иборат: интима, медиа (силлиқ мушаклар) ва адвентиция (нерв толалари ва томир деворини озиқлантирувчи қон томирлари – vasa vasorum бор ташқи қатлам). Интиманинг асосий компоненти оддий бир қатламдан иборат, лекин функционал мураккаб эндотелийдир [11]. АГ даги гемодинамик ҳажм ва босим томонидан ортиқча юклама томирларнинг ремоделингга туртки бўлади. АГ да аввало артериал ўзанининг резистив қисми бўлган артериолалар трансформацияга учрайди. Томирлар ремоделинги деганда уларнинг давомли гемодинамик таъсирларга мосланган структуравий ўзгаришлари тушунилади. Ремоделинга учраган томирлар нейрогормонал импульсларга адекват жавоб бериш қобилиятини йўқотади. Артериал босим (АБ) ошганига жавобан томир структурасининг ўзгаришлари шундай йўсинда бўладики, томир девори қалинлигининг унинг диаметрига нисбати, силлиқ мушаклар массасининг ортишига ёки ноҳужайравий элементларнинг ортишига мос равишда катталашади, натижада томир ичи тораяди, томир деворининг юмшоқлик, эластик хусусиятлари камаяди. Артериола ва венулаларнинг ЭД билан биргаликда юмшоқлик, эластиклигининг камайиши АГ га хос бўлган периферик томир қаршилигининг ортишига олиб келади (Mulvanу M.J., 1987; Takeda Y., Miyamori I. et al., 1996). Томирлар ремоделинги жараёнида периферик артерияларда томир эндотелийсининг шикастланиши, мушак қатламининг ривожланиши, айниқса, мушак қатлами бўлмаган артерияларда, субинтимал

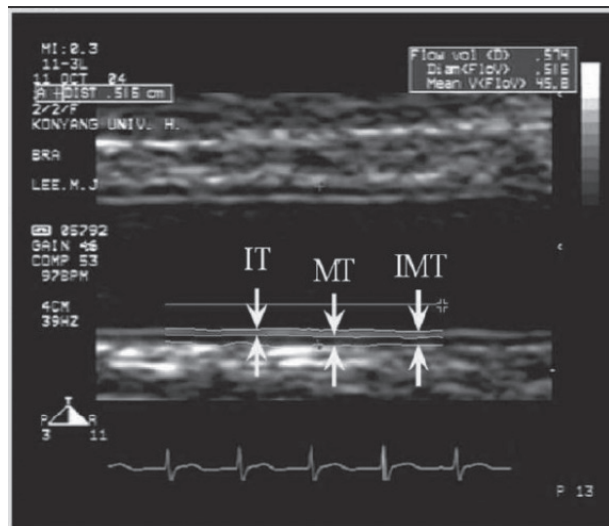
қатламда силлиқ мушакли ҳужайралар сонининг ортиши ва медиал қатламнинг қалинлашиши кузатилади. Чап қоринчанинг гипертрофияси каби, қон томирлар ремоделинги – ҳужайраларнинг пролиферацияси ва апоптози ўртасидаги мувозанат бузилишининг натижасидир. ЭД таъсирида АГнинг бошланғич босқичларида юқори босимни ушлаб туриш учун резистив томирлар тонусининг ошиши аҳамиятли бўлса, касалликнинг кечки босқичларида – пролифератив жараёнларнинг стимуляцияси таъсирида ривожланган томир деворининг структуравий ўзгаришлари аҳамиятли бўлади.

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА ҚОН ТОМИРЛАР ЎЗГАРИШИНИ ТАШХИСЛАШ

АГ бўйича замонавий тавсияларининг қон-томирлар шикастланиши бўлимида, уйқу артерияларининг интима-медиа қатламининг (ИМҚ) қалинлашишига юқори прогностик баҳо берилган. Ундан ташқари, уйқу томирлари интимасида атеросклеротик тугунчаларнинг аниқланиши, йирик артериялар ва аортанинг дағалланиши, периферик артериялардаги ўзгаришлар ҳам АГ даги қон томирларининг нишон аъзо сифатида жароҳатланишига киради.

Уйқу артерияларининг ўзгариши. Уйқу артерияларининг ультратовуш текшируви (УТТ) – дуплекс сканерлаш усулида ўтказилиб, артерияларнинг структурасини, ИМҚ қалинлигини, ундаги атеросклеротик тугунчаларни аниқлаб, бош мия инсульта, инфаркт каби асоратларни башоратлаш имконини беради (Bots M.L., Hoes A.W., 1997). Бифуркация сатҳидаги УТТ да кўпинча томирлар атеросклерозига хос ўзгаришлар аниқланса, умумий уйқу артерияси сатҳида эса томир гипертрофияси ва ремоделингига хос ўзгаришлар аниқланади. Уйқу артерияларининг ИМҚ ва ЮҚТ асоратлари билан боғлиқлик узлуксиз характерда бўлиб, бу боғлиқлик уйқу артерияси ИМҚнинг қалинлиги 0,9 ммдан ошганидан бошланади. ИМҚ қалинлигининг бу кўрсаткичлари Cardiovascular Health Study тадқиқотида аниқланган (Zanchetti A., Bond M.G. et al. 2002). Уйқу артериясининг ИМҚ қалинлиги ёшга боғлиқ равишда ҳам ўзгаради. ELSA (лацидипиннинг атеросклероздаги) тадқиқотида ИМҚнинг қалинлиги кексаларда ўртача 1,16 мм, ўрта ёшлиларда 1,06 мм ни ташкил этган (O’Leary D.H., Polak J.F. et al. 1999). Уйқу артериясида атеросклеротик тугунчанинг мавжудлиги унинг ИМҚ қалинлиги >1,5 мм дан ошганида ёки локал қалинликнинг атрофдаги ўртача қалинликка нисбатан 0,5 мм га ёки 50% га ошганида ташхислана-

ди. Уйқу артериясида атеросклеротик тугунчанинг мавжудлиги ЮҚТ касалликлар хавфи билан кучли боғланган бўлса-да, ARIC тадқиқотининг натижалари бўйича уйқу артериясининг ИМҚ қалинлигининг прогностик аҳамиятидан деярли фарқланмаган [12]. Яқунланган систематик таҳлил уйқу артериясининг УТТ ни скрининг равишда ўтказиш ЮҚТ касалликлари йўқ, ўртача хавф беморлар учун қўшимча прогностик аҳамиятга эгаллигини кўрсатди (1-расм).



1-расм. УТТда уйқу артериясининг интима-медиа қатлами қалинлигини аниқлаш.

Изоҳ: IT – интима қалинлиги, MT – медиа қалинлиги, IMT – интима-медиа қалинлиги.

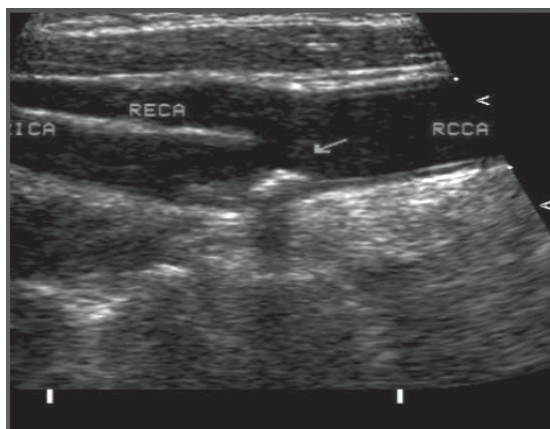
УТТ да уйқу артериясининг ИМҚ қалинлигининг ортиши ёки атеросклеротик тугунча аниқланиши қон томир ремоделингидан ва нишон аъзонинг шикастланишидан далолат беради. Уйқу артерияси ИМҚ қалинлигини аниқлаш, частотаси 7 МГц бўлган ультратовушли чизиқли датчиклик, ЭКГ мосламаси билан бирлаштирилган ва томирлар текширувига дастурланган ультратовушли тизимларда ўтказилади. Уйқу артериялари ИМҚ қалинлигининг нормал кўрсаткичлари турли манбаларда 0,6 дан 1,1 мм гача деб кўрсатилган. Таъкидланганидек, 2007 йилги Европа гипертония жамиятининг тавсияларида ИМҚ қалинлиги 0,9 мм дан юқори кўрсаткичлари прогностик аҳамиятга эга бўлиб, бунда жинсга боғлиқ фарқлар йўқ. А.Н. Рогоза ва Т.В. Балахонова тавсиялари асосида эркаклар ва аёллар учун қуйидаги нормал кўрсаткичлар таклиф этилган (1-жадвал) [6].

1-жадвал

Уйқу артериялари интима-медиа қатлами қалинлигининг юқори нормал чегаралари

Эркакларда		Аёлларда	
40 ёшгача	0,7 мм	45 ёшгача	0,7 мм
40 дан 50 ёшгача	0,8 мм	45 дан 60 ёшгача	0,8 мм
50 ёшдан катталар	0,9 мм	60 ёшдан катталар	0,9 мм

Атеросклеротик тугунчаларни аниқлашда АГ ли беморлар учун миқдорий таҳлилдан, атеросклеротик тугунчаларнинг сифатли таҳлили устивор бўлади [5]. Миқдорий таҳлилда атеросклеротик тугунча берадиган стеноз фоизи чизиқли кўрсаткичлар бўйича (тугунчанинг баландлиги, узунлиги, артериянинг диаметри ва максимал стеноз жойидаги диаметри) ва ясси кўрсаткичлар бўйича (тугунча майдони, артериянинг ички майдони) аниқланади. Атеросклеротик тугунчанинг сифатли таҳлили АГ ли беморнинг прогнози учун муҳим аҳамиятга эга бўлиб, айниқса, гипертоник кризларда эҳтимоли юқори бўлган бош мия томирларида эмболик асоратлар хавфини башоратлайди. Атеросклеротик тугунчанинг сифатли таҳлили тугунчани ташкил қилган моддаларнинг эхогенлигига, жипслигига, унинг устки қобиғи ҳолатининг тавсифига асосланган. Атеросклеротик тугунчалар структурасига асосланиб, улар гомоген, жипслаган моддалар ва гетероген, тугунча моддаси жипслаган турга бўлинади (2-расм).



2-расм. УТТ да уйку артериясида атеросклеротик тугунчани аниқлаш.

Изоҳ: атеросклеротик тугунча стрелка билан кўрсатилган.

Атеросклеротик тугунчаларнинг УТТ таснифи қуйидагича:

- I. Структураси бўйича: гомоген, гетероген;
- II. Ультратовушли зичлиги бўйича: юмшоқ, ўртача зичликда, зич, қаттиқ (кальцинозли);
- III. Устки қобиғининг ҳолати бўйича: силлиқ, ғадир-будир, яллиғланган;
- IV. Асоратлар мавжудлиги бўйича: асоратланган а) қон қуйилиши бор; б) деворолди тромбози бор; асоратланмаган.

Ультратовуш зичлигига қараб, гомоген тугунчалар – ан- ва гипоезоген («юмшоқ», уларнинг эхогенлиги артериялар ичидаги қоннинг зичлигига мос), ўртача эхогенликда (гистологик равишда фиброз тугунчаларга тааллуқли ва эхогенлиги бўйича ўмров-тўш мушагининг эхогенлигига мос) ва гиперэзоген (эхогенлиги бўйича суяк тўқимаси зичлигига мос) тугунчаларга бўлинади.

Ундан ташқари, кальциноз туфайли дағаллашган «қаттиқ» атеросклеротик тугунчалар ажратилди [1]. Гетероген атеросклеротик тугунча моддаси турли зичликда бўлиб, гистологик текширувда тугунча ичига қон қуйилиши, липидлар, холестерин кристаллари ва зичлашмаган стромадан иборатлиги аниқланган.

Тугунчаларнинг устки қобиғининг тавсифи қуйидагича бўлинади: силлиқ, ғадир-будур (устки қобиғидаги дефектлар чуқурлиги 0,4 дан 2 мм гача бўлганида) ва яллиғланган (устки қобиғидаги дефектлар чуқурлиги 2 мм дан ошганида). Ундан ташқари, атеросклеротик тугунчалар асоратланган – қон қуйилиши ва деворолди тромбозли ҳамда асоратланмаганга бўлинади.

W.J. Zwiebel тавсифи бўйича эмболик асоратлар нуктаи назаридан қуйидаги асимптоматик атеросклеротик тугунчалар хавfli бўлади:

- Гипоезоген атеросклеротик тугунчалар (тугунчалар структураси осон деформацияланувчи липид ядро ва ёрилишга мослашган ингичка устки қобиғдан иборат).
- Артериянинг ичига қаратилган гипоезоген компонентли атеросклеротик тугунчалар.
- Гетероген атеросклеротик тугунчалар.

Атеросклеротик тугунчаларнинг ультратовуш диагностикасида уларни миқдорий ва сифатли тавсифлаш фақат эксперт даражасидаги ультратовуш тизимларида ишончли бўлади [2].

Артериялар дағаллиги (қаттиқлиги) ва пульс тўлқинининг тезлиги

Йирик артерияларнинг ёш улғайиши билан эластиклигининг ўзгариши физиологик жараён-дир. Йирик эластик артерияларнинг қаттиқлиги ва дағаллигига томирлар қаришининг индикатори ва ЮҚТ ўлими эҳтимолининг ошиши билан боғлиқ омил сифатида қаралади. Йирик артерияларнинг дағалланиш феномени ва пульс тўлқинининг аксланиши алоҳида систолик артериал гипертониянинг патофизиологик ривожланишида аҳамиятга эга [6]. АГ ли беморларда аортанинг дағалланиши фатал ва нофатал ЮҚТ асоратларининг ривожланишида мустақил башоратловчи омилдир.

Юрак фаолиятида ва унинг насос функциясини бажаришда эластик қон томирларининг раволиги муҳим аҳамиятга эга. Инсон организмидаги энг йирик эластик артерияси – аортанинг физиологик хусусияти юракнинг кинетик фаолиятини амортизациялаш, етарлича чўзилувчан ва эластик хусусиятлари билан юрак зўриқишини минималлаштиришдан иборат. Аортанинг эластик хусусиятларининг камайиши ва дағалланиши юракка келадиган кейинги зўриқишни ва метаболик харжларни кучайтиради ва натижада чап қоринча гипертрофияси, унинг диастолик дисфункциясига олиб келувчи омилга айланади [3]. Йирик эластик артерияларнинг ёшга боғлиқ ўзгаришлари интима-медиа қатламларининг фиброз-склеротик қалинлашишида, силлиқ мушаклар гипертрофиясида ва адвентиция қатламида

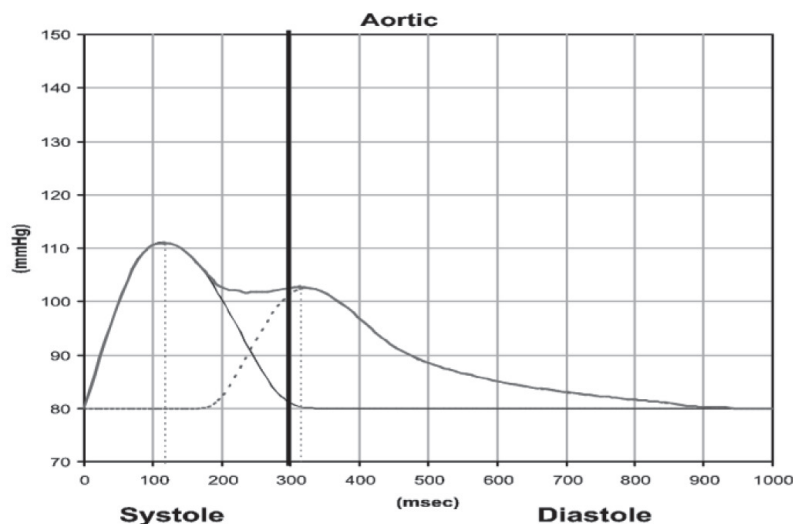
коллагеннинг эластиндан устунлигида намоён бўлади. Кексаликда аорта деворларининг қалинлашуви ҳаттоки, атеросклеротик ўзгаришлар бўлмаганида ҳам кузатилади. Артериал тизимининг қариши гетероген жараён, улардаги энг яққол ўзгаришлар асосан эластик типдаги артериялар аввало, аортада бўлади. Мушакли типдаги артериялар нисбатан кам ўзгаради.

ЮҚТ тизимининг самарали иш фаолияти нафақат миокарднинг қисқариши ва артерияларнинг транспорт функциясига, балки магистрал артерияларнинг демпфинг–амортизацион хусусиятларига боғлиқ. Яъни, систолада чап қоринчадан қон аортага отилганида, унинг кенгайиб, отиш кучини сўндириш, диастолада эса, ўз ҳолатига қайтиб, қон оқимини қуйи қисмларга узатишдир.

Охириги ўн йилликда аортанинг дағаллашуви жараёнини ўрганиш, бу кўрсаткични ЮҚТ касалликлари асоратларига ва ўлим ҳодисаларига узвий боғлиқлиги ва ноинвазив усулларда баҳолаш услублари аниқланди. Пульс тўлқини ҳақидаги тушунча икки тўлқиннинг – тўғри (аортадан қуйи қисмларга йўналтирилган) ва аксланган (аортанинг бифуркациясидан аксланиб, тўғри тўлқинга қарама-қарши йўналган) тўлқинларнинг йиғиндисидан келиб чиқди. Аорта, юқори эластиклик хусусиятлари туфайли зарб ҳажмини сўндириб, юрак қисқариши энергиясининг маълум қисмини диастола даврига ўткази олади. Бу аорта-

да систолик босимнинг пасайишига ва диастолик босимнинг кўтарилишига, шу билан бирга пульс тўлқинининг бош мия, юрак ва буйраклар қон томирларига шикастлантирувчи таъсирининг камайишига, лекин улардаги қон билан таъминлашнинг яхшиланишига олиб келади. АГ, ЮИК, атеросклерозда ривожланувчи аортанинг дағаллигида пульс тўлқини аортанинг бифуркациясига урилиб, сусаймайди, бунда кучайган аксланувчи тўлқин асосий пульс тўлқинининг устига қўшилиб, нишон аъзоларга таъсир кўрсатади. Бунда аортадаги систолик босим кўтарилади, марказий систолик ва диастолик босимлар фарқи, ЮҚТ касалликлари асоратларининг предиктори бўлган – марказий пульс босими ошади.

Артериялар дағаллигини аниқлайдиган ноинвазив усул пульс тўлқинининг тезлигини (ПТТ) ўлчашга асосланган. Бунда аниқ масофада (Д) жойлашган магистрал томирларнинг турли бўлимлардаги иккита пульс тўлқинини ва улар орасидаги транзит вақтини, яъни биринчи тўлқин кўтарилишидан бошлаб (уйқу артерияларда) ундан дистал жойлашган иккинчи тўлқин (сон артерияларида) кўтарилишигача ўтган вақт асосида ўлчанадиган тезлик – каротид-феморал пульс тўлқинининг тезлигидир (3-расм). ПТТни ўлчаш клиник шароитда қўлланадиган енгил, такрорланувчи усул бўлиб, аортанинг дағаллигини аниқловчи «олтин стандарт» усули ҳисобланади [4].

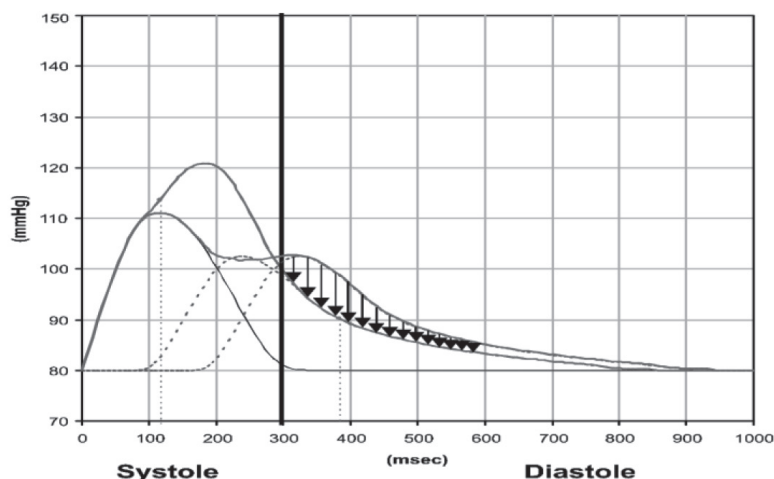


3-расм. Нормада пульс тўлқини тезлигини (ПТТ) акс эттирувчи эгри чизик.

Изоҳ: Systole, Diastole – систола ва диастола.

2013 йилдаги ЕГЖ/ЕКЖ тавсияларида бу кўрсаткичнинг нормал қиймати 10 м/сек гача деб келишилган [13]. Айтилганидек, артерияларнинг дағаллиги АГ даги артерияларнинг нишон-аъзо сифатидаги субклиник шикастланишини эрта аниқлайдиган омилдир. Артериялар дағаллашувидаги САБ ва пульс босимининг кўтарилиш механизмининг икки сабаби бор. Бири гемодинамик зарб – юракнинг ригид аортага отадиган қон порцияси билан боғлиқ бўлса,

иккинчиси – аксланган тўлқиннинг тезланиши натижасида диастола давридан олдин систола ичида қайтиши ва биринчи тўлқинни кучайтиришидир. Бунинг натижасида марказий САБнинг ортиши бош мия, кўз туби, буйраклар томонидан асоратларга ва юрак зўриқишига олиб келса, марказий ДАБнинг пасайиши диастола даврида коронар томирлардаги қон оқимининг пасайишига ва коронар перфузиянинг бузилишига олиб келади (4-расм).



4-расм. Аортанинг дағалланишида ПТТ ни акс эттирувчи эгри чизиқ.

Изоҳ: Systole, Diastole – систола ва диастола.

Елка-тўпиқ индекси. Периферик артерияларнинг субклиник шикастланиши баҳолашда қўлланиладиган ва улардаги атеросклероз жараёни ривожланишини ҳамда периферик артериялар касаллигини ташхисловчи ноинвазив усул тўпиқ-елка индексини аниқлаш усулидир. Елка-тўпиқ индексини (ЕТИ) аниқлаш усулини махсус мосламалар орқали автоматик равишда ёки узлуксиз тўлқинли доплерометр ва АБни ўлчайдиган сфигмоманометр ёрдамида ўтказиш мумкин. ЕТИнинг нормал кўрсаткичи $>0,9$ деб қабул қилинган [13]. ЕТИнинг паст кўрсаткичи ($<0,9$) периферик артерияларнинг шикастланиши, уларда атеросклерознинг ривожланишидан далолат беради [9] ва ЮҚТ касалликлари асоратларининг предиктори ҳисобланади. ЕТИнинг $<0,9$ кўрсаткичи Фремингем шкаласи бўйича ҳисобланган ҳар бир хавф категорияга солиштирма равишда, ЮҚТ ўлими ва коронар асоратларни икки барабар кўпайиши билан узвий боғланган. Проспектив тадқиқотларда кўрсатилишича, эркакларда симптомсиз периферик артерияларнинг шикастланиши ва $ЕТИ < 0,9$ кўрсаткичи яқин 10 йил ичида ЮҚТ касалликлари-

нинг пайдо бўлишини ва асоратлари хавфини 20% га оширади [9]. ЕТИ ни АГ да нишон аъзо шикастланишини диагностик омили сифатида аниқлаш тавсия этилади.

Шундай қилиб, АГ да қон томирлар томонидан томир эндотелийси дисфункцияси натижасида томир ичи гомеостазининг бузилиши, вазоконстрикциянинг вазодилатациядан устун келиши, майда ва йирик артерияларда ремоделинг жараёни, яъни томирлар интима-медиа қатламининг қалинлашиши ва атеросклеротик тугунчаларнинг ривожланиши, эластик артериялар деворининг эластиклик хусусиятини йўқотиши ва дағалланиши каби ўзгаришлар кузатилади. Ҳозирда қон томирлар ўзгаришининг ноинвазив аниқлаш усуллари АГ ли беморларни ташхислаш стандартига киритилган бўлиб, ўзининг меъёрий кўрсаткичларига эгадир. АГ ни ташхислаш ва даволаш бўйича замонавий тавсияларда таъкидланганидек, барча АГ ли беморларда қон томир ўзгаришларини эрта аниқлаш, томир шикастланишининг олдини олиш ва даволашни тақомиллаштириш, ЮҚТ касалликларини ва асоратларини камайтириш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Бекметова Ф.М. Особенности структурно-функциональных изменений магистральных артерий у больных нестабильной стенокардией и фармакогенетические аспекты гиполлипидемической терапии. Дис. док. мед. наук. – Ташкент, 2014.
2. Бекметова Ф.М. Структурные изменения сонных артерий у больных с нестабильной стенокардией. Кардиология Узбекистана. 2009; 3 (13): 49–51.
3. Недогода С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии. Фарматека. 2010; 8:18–26.
4. Недогода С.В. Эластичность крупных сосудов – новая мишень фармакотерапии. Монография SERVIER. М., 2010: 288.
5. Рогоза А.Н. Неинвазивные методы определения ригидности магистральных артерий. Функциональная диагностика. 2007; 3: 17–32.
6. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе О.А., Моисеева И.М., Сивакова О.А. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Пособие для практикующих врачей. – М., 2008: 71.
7. Руда М.М., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и пер-



- спективы терапевтического применения. Кардиология. 2008; 1: 66–73.
8. Хамидуллаева Г.А. Дисфункция эндотелия при эссенциальной гипертензии: клинико-генетические и фармакотерапевтические аспекты. Дис. док. мед. наук. – Ташкент, 2010.
 9. Fowkes F.G., Murray G.D., Butcher I., Heald C.L., Lee R.J., Chambless L.E. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008; 300:197–208.
 10. Ganz P., Hsue P.Y. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process. European Heart Journal. 2013; 34: 2025–2027.
 11. Remzi M. Onder, Burcu Barutoglu. The Endothelium. One Way S.r.l. Milano, Italy, 2008: 148.
 12. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R., He M., Hu Y., Mosley T. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol. 2010; 55: 1600–1607.
 13. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension. Guidelines of the ESH and ESC 2013. J Hypertens. 2013; 31(7): 1281–1357.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

МАХКАМОВА Н.У., ХАСАНОВА К.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА СТАНДАРТ ДАВОЛАШДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ДОРИ ВОСИТАЛАРИНИНГ КОГНИТИВ ФАОЛИЯТГА ТАЪСИРИ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Махкамова Н.У., Хасанова К.М.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент. Ўзбекистон

Маълумки, артериал гипертензия бош миёда сурункали қон айланиши етишмовчилиги, инсульт ва когнитив бузилишларига олиб келиши мумкин бўлган асосий сабаблардан биридир. Ўрганилган адабиётларга кўра, қон босими юқори бўлган беморларда ўтказилган нейрпсихологик тестлар натижаси шуни кўрсатадики биринчи марта АГ бўлган беморлар 4 йилдан кейин қайта кўриқда уларнинг 70% ида когнитив бузилишлар аниқланган. Мақолада стандартлар асосида антигипертензив дори воситаларни қабул қилган беморларда когнитив функцияга таъсири ўрганилган.

Калит сўзлар: артериал гипертензия, когнитив бузилишлар, MMSE, деменция.

SUMMARY

ASSESSMENT OF EFFICIENCY STANDARD THERAPY OF AN ARTERIAL HYPERTENSION ON COGNITIVE FUNCTION

Makhkamova N.U., Khasanova K.M.

Republican specialized scientific and practical medical center for cardiology

Makhkamova N.U., Khasanova K.M.

Hypertension has been well documented as a modifiable risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, and its prevalence increases with advancing age. In addition, changes in blood pressure are known to affect white matter hyperintensities, intima media thickness, and carotid artery atherosclerosis. Recent evidence has shown that hypertension is the most important pathological factor for poor cognitive function.

Key words: arterial hypertension, cognitive disorders, MMSE, dementia.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

Махкамова Н.У., Хасанова К.М.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

АГ является одной из важнейших причин развития хронических форм недостаточности кровообращения головного мозга, геморрагического и ишемического инсультов (первого и повторного), когнитивных нарушений. В настоящее время все большее значение в развитии когнитивных нарушений (КН) придается без-

инсультным формам поражения головного мозга [1,2]. Нарушение когнитивных функций – одно из ранних проявлений поражения головного мозга как органа-мишени артериальной гипертензии [6].

Ключевые слова: артериальная гипертензия, когнитивные нарушения, MMSE, деменция.

Высокое артериальное давление (АД) приводит к развитию ишемических изменений в мозге, появлению микро- и макроангиопатий, в свою очередь вызывающих развитие сосудистых когнитивных нарушений (СКН), имеющих своеобразную клиническую картину: трудность планирования и контроля произвольной деятельности, снижение беглости речи и способности к обучению, брадифрения [3]. Основными факторами ри-

ска прогрессирования СКН при АГ считаются ишемическое поражение стратегических зон, объем лейкоареоза, отсутствие стойкой нормализации АД и сочетание с нейродегенеративным процессом. Микрососудистые изменения приводят к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера, повышению проницаемости сосудов и экстравазации белка в паренхиму головного мозга с отложением бета – амилоида [4,5].

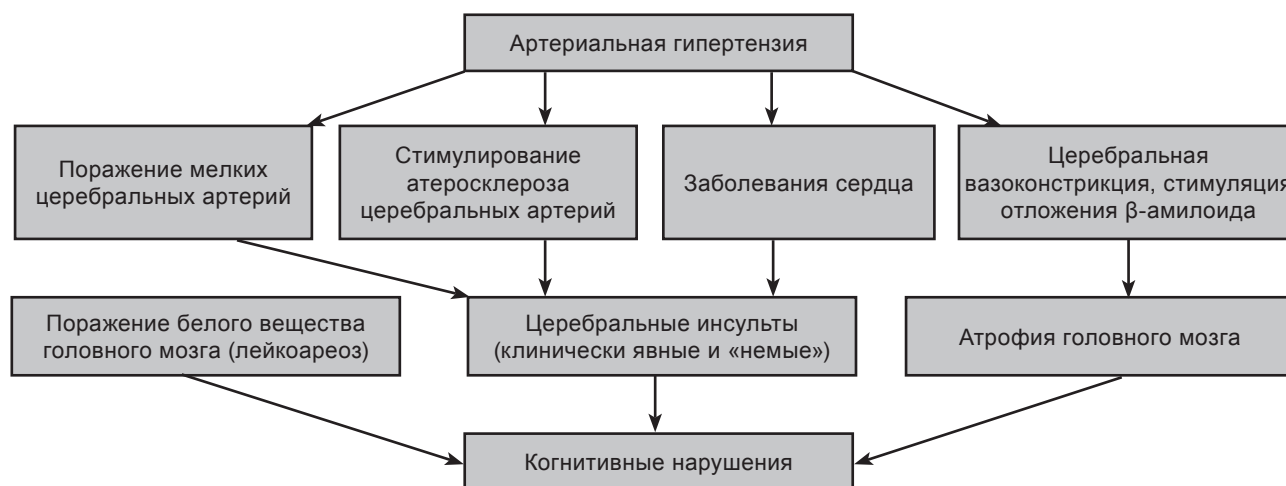


Рис. Причины и патогенез когнитивных нарушений у пациентов с АГ [10].

Когнитивные расстройства характеризуются прогрессирующим течением с неизбежной трансформацией в деменцию. Принципиально деменцию от легких и умеренных форм когнитивных расстройств отличает наличие инвалидизации (невозможность поддерживать профессиональную деятельность), социальной и бытовой дезадаптации. В проспективном исследовании было показано, что через четыре года с момента диагностирования умеренных когнитивных расстройств деменция развилась у 70% пациентов, а через пять лет – у 100% больных [8].

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что неконтролируемая артериальная гипертензия является достоверным, сильным и независимым фактором риска когнитивных расстройств, в т.ч. и тяжелых по выраженности (деменции). Так, I. Skoog и соавт. по результатам 15-летнего наблюдения за пациентами старше 70 лет пришли к выводу, что исходно высокое давление (180/100 и выше) достоверно коррелирует с риском развития деменции [12].

Учитывая актуальность этой проблемы были проведены различные нейропсихологические тесты: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), шкала на выявление лобной дисфунк-

ции, тест рисования часов, проба Шульте, тест категориальных ассоциаций, тест Тройки на заучивание двух конкурентных групп слов. При динамической оценке когнитивных функций применяли также тест на запоминание 16 слов (Free and Cued Selective Reminding Test – Immediate Recall, FCSRT-IR), наилучшим образом отражающий состояние памяти и способность к обучению. У всех пациентов для исключения депрессии на первом и втором этапах исследования использовали госпитальную шкалу депрессии Гамильтона (ШДГ) [9].

В исследовании Honolulu Asia Agingstudy, в котором приняли участие более 3 700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была показана статистическая связь между уровнем систолического артериального давления в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств в дальнейшем. При этом повышение систолического артериального давления на каждые 10 мм рт.ст. увеличивало риск развития когнитивных расстройств на 7–16% [7].

На основании обследования почти 600 пожилых больных АГ показано, что чем выше систолическое АД, тем ниже показатель когнитивных функций, определяемый по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [13].

Влияние β-блокаторов на КН

Первым исследованием, в котором оценивалось влияние терапии КН у пожилых лиц и АГ, было Medical Research Council, включившее 2584 пациента. Через 54 месяца лечения существенной разницы в развитии КН у лиц, получавших β-блокатор или плацебо, не наблюдалось [Шишкова].

Антагонисты кальция

К настоящему времени накоплен обширный опыт применения нимодипина при лечении кардиоцеребральных расстройств различного генеза. В европейских странах и США было проведено более 10 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований нимодипина, в которых участвовали в общей сложности около 2000 пациентов. Эффективность терапии оценивалась с помощью формализованных клинических шкал, нейропсихологических методов исследования. Улучшение отмечалось главным образом, в сферах кратковременной памяти, внимания, ориентировки во времени и пространстве, а также на фоне терапии увеличивалась скорость обработки информации [14].

По некоторым данным, адекватная антигипертензивная терапия не только способствует профилактике прогрессирования когнитивных расстройств, но и может оказать благоприятное влияние на уже имеющиеся нарушения [16].

Ингибиторы АПФ могут показать положительное влияние воздействия на когнитивные функции

у больных АГ и КН. Результаты ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об отсутствии преимуществ ингибиторов АПФ в отношении влияния на когнитивные функции у больных АГ, тогда как в исследовании PROGRESS было доказано, что антигипертензивная терапия ингибитором АПФ снижает риск нарушений когнитивных функций у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе [4,8].

Ингибиторы АРА

Современные исследования повлияли на многочисленные связи между ренин-ангиотензиновой системой (РАС) головного мозга и развитием деменции. Они представляют многочисленные наблюдения влияния РАС на патогенез деменции, а также оценку терапевтического потенциала антигипертензивных препаратов, тормозящих РАС, для лечения или предупреждения деменции [Шишкова].

Наблюдение 25 745 пациентов с АГ в возрасте старше 50 лет показало, что снижение систолического АД на фоне приема блокатора рецепторов к ангиотензину II эпросартана (теветена) через несколько месяцев улучшает показатели когнитивных функций, оцениваемых по краткой шкале оценки психического статуса [15].

В Кокрановском обзоре 2009 года рандомизированных двойных слепых плацебо в контролируемых клинических исследованиях сделан вывод о том, что в настоящее время нет убедительных доказательств защитных эффектов применения антигипертензивных средств [17].

Таблица

Антигипертензивные препараты в профилактике деменции [12]

Название исследования	Препараты	Количество больных	Длительность терапии	Эффект
SHEP	Хлорталидон (диуретик)	4736	5 лет	нет
MRC treatment trial of hypertension	Атеналол + гидрохлортиазид	4396	4,5 лет	нет
Syst – EUR	Нитрендипин	2418	2 лет	Уменьшение заболеваемости деменцией
SCOPE	Кандесартан цилекситил (блокатор рецепторов к ангиотензину тип 1)	4937	3,7 лет	нет
PROGRESS	Периндоприл (ингибитор АПФ) + индапамид (диуретик)	6105	3,9 лет	Уменьшение темпа прогрессирования когнитивных нарушений
MOSES	Эпросартан (блокатор рецепторов к ангиотензину тип 2)	1405	2,5 лет	Уменьшение заболеваемости деменцией

В долговременных эпидемиологических исследованиях была показана не только связь АГ с развитием КН и деменции, но и терапевтические возможности антигипертензивной терапии в снижении риска развития деменции [17].

Статины

Связь применения статинов с состоянием когнитивных функций отражена во многих зарубежных работах. Согласно проведенным исследованиям, прием статинов снижает риск развития когнитив-



ных нарушений у пожилых людей. Так, Cramer С.и соавт. в течение 5 лет наблюдали когорту из 1700 американцев мексиканского происхождения старше 60 лет, обращая внимание на принимаемые препараты и ежегодно оценивая интеллектуальный уровень участников исследования. К концу исследования среди участников, принимавших статины, частота деменции и других когнитивных нарушений была вдвое ниже по сравнению с теми, кто не принимал данные препараты [20].

Антикоагулянты и антиагреганты

Ведение пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями и с сосудистой деменцией прежде всего включает в себя лечение основной патологии, которая привела к сосудистому поражению головного мозга, и борьбу с модифицируемыми факторами риска повторных инсультов.

С учетом значения микроциркуляторных расстройств в развитии сосудистой деменции большое значение имеет применение антиагрегантов. В тех случаях, когда развитие деменции связано с коагулопатиями, показан постоянный прием антикоагулянтов непрямого действия. Для улучшения кровоснабжения мозга принимаются также различные вазоактивные препараты.

Когнитивные нарушения часто встречаются у пациентов, длительно страдающих АГ, которая не только вызывает сосудистое поражение головного мозга (клинически явные и немые инсульты, лейкоареоз), но и способствует развитию дегенеративного процесса (болезни Альцгеймера). Нормализация АД на основе антигипертензивной терапии эффективна для предупреждения развития и прогрессирования когнитивных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ancelin M.L., Ripoche E., Dupuy A.M. et al. Genderspecific associations between lipids and cognitive decline in the elderly // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. №7. P. 1056–066.
2. Пизова Н.В. Энцефалопатии в неврологической практике. Справочник поликлинического врача. 2014, 6: 30–35.
3. Житкова Ю.В., Гаспарян А.А., Хасанова Д.Р. и др. Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016; 8(4):14–20.
4. Duron E., Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008 Mar; 101(3):181–9.
5. Ancelin M.L., Ripoche E., Dupuy A.M. et al. Genderspecific associations between lipids and cognitive decline in the elderly // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. №7. P. 1056–066.
6. Cai Y., Knight W., Guo S. et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 343(2): 479–88. doi: 10.1124/jpet.112.195446.
7. Wang H., Zhang K., Zhao L., et al. Antiinflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosci Lett.* 2014. Apr 30; 566:247–51. doi: 10.1016/j.neulet. 2014.02.045. Epub 2014 Mar 2.
8. Кайрбеков А.К., Кургожаев Е.Е., Избасарова А.Ш. Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. Нейропротекторная терапия при когнитивных нарушениях на фоне артериальной гипертензии. *КазНМУ. Вестник №3.* 2016.
9. Катунина Е.А. Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений и вопросы терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2015; 7(3):62–9. [Katunina EA. The heterogeneity of vascular cognitive impairments and the issues of therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2015; 7(3): 62–9. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074–2711–2015–3-62–69.
10. Elkins J.S., Yaffe K., Cauley J.A. et al. Preexisting hypertension and the impact of stroke on cognitive function. *Ann Neurol* 2005; 58:68–74.
11. Guangli Xu, 1 Feng Bai, 1 Xin Lin, 1 Qiongying Wang, 1 Qiang Wu, 1 Shougang Sun, 1 Cheng Jiang, 1 Qiang Liang, 2 and Bingren Gao 3 1. Department of Cardiology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China 2. Department of Urology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China 3. Department of Cardiac Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China Correspondence should be addressed to Bingren Gao; bingrengao@sina.com Received 8 May 2017; Revised 28 June 2017; Accepted 27 July 2017; Published 28 September 2017.
12. Вахнина В.Н. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии. *Медицинский совет №5.* 2015.
13. Banegas J.R., Graciani A. de la Cruz Troca J.J., Leon Munoz L.M., Guallar Castillon P., Coca A. et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: A nationwide population based study. *Hypertension* 2012;60:898 905. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.19308.



14. Гафуров Б.Г. Антагонисты кальция в лечении когнитивных расстройств сосудистого генеза. Журнал Неврология. 2013. №2, с. 44.
15. Aronow W.S., Fleg J.L. and Pepine C.J. «ACCF/ AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension.» Journal of the American College of Cardiology, vol. 57, no. 20, pp. 2037–2114, 2011.
16. Gunstad J., Cohen R.A., Tate D.F. et al. «Blood pressure variability and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease», Blood Pressure, vol. 14, no. 6, pp. 353–358, 2009.
17. Nagai M., Hoshida S., Nishikawa M., Masahisa S. and Kario K., «Visit-to-visit blood pressure variability in the elderly: Associations with cognitive impairment and carotid artery remodeling,» Atherosclerosis, Vol. 233, no. 1, pp. 19–26, 2014.
18. Sagare A.P., et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Oct 1;2(10).
19. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Влияния антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных больных артериальной гипертензией I–II степени. Медицинский научно-практический портал www.lvrach.ru 2014. №8.
20. Киспаева Т.Т. Патогенетические аспекты применения статинов для преаентивно-терапевтической коррекции когнитивных нарушений осудистого генеза ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва // Фарматека, 2010. №8. С. 45–49.
21. Аликулова Н.А., Назарова Ж.А. Изменение интрокраниального венозного кровообращения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // журнал Неврология, 2018. №4. С. 80.
22. Рахимбаева Г.С., Мирзоев Ж.Б. Особенности клинической картины острого периода геморрагического инсульта при развитии вторичной ишемии головного мозга. // Журнал Неврология, 2018. №4. С. 76–77.
23. Гафуров Б.Г., Аликулова Н.А. Корреляции между когнитивными локомоторными нарушениями у мужчин и женщин при хронической церебральной ишемии. // Журнал Неврология, 2018. №4. С. 76–77.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 2018 г.: СЛОВО ЗА ЕВРОПЕЙСКИМИ ЭКСПЕРТАМИ

ЧАЗОВА И.Е., ЖЕРНАКОВА Ю.В.

*Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова;
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России*

РЕЗЮМЕ

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 2018 Г.: СЛОВО ЗА ЕВРОПЕЙСКИМИ ЭКСПЕРТАМИ

Чазова И.Е., Жернакова Ю.В.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных заболеваний на земном шаре, поэтому рекомендации по диагностике и лечению АГ привлекают самую широкую аудиторию из врачей разных специальностей. На пленарном заседании 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике 8 июня 2018 г. в Барселоне была представлена новая версия совместных рекомендаций по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH). После публикации в ноябре 2017 г. рекомендаций Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской ассоциации по проблемам сердца (AHA) это было одно из самых ожидаемых событий. Текст документа был опубликован 25 августа 2018 г. одновременно с официальным представлением на конгрессе ESC 2018 г. в Мюнхене. Однако уже сейчас мы можем оценить, насколько мнения европейских экспертов совпали с мнением их американских коллег.

Для цитирования: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: слово за европейскими экспертами. Системные гипертензии. 2018; 15(3):6-10. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.6-10.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, контроль уровня артериально-

го давления, антигипертензивная терапия, комбинированная антигипертензивная терапия, рекомендации.

SUMMARY

Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018: European experts' opinion

Chazova I.E., Zhernakova Yu.V.

Myasnikov A.L. institute of clinical cardiology russian cardiological scientific-industrial complex of the ministry of health of the Russian Federation

For citation: Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018: European experts' opinion. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (3): 6-10. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.6-10.

Abstract. Hypertension is one of the most common diseases in the world. That is why guidelines for diagnostics and treatment of hypertension attract great attention of medical specialists of various fields. A new version of guidelines on hypertension jointly developed by clinicians of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) was presented at the European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection plenary meeting in Barcelona on June 8th 2018. After guidelines of the American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) were published in November 2017 it became one of the most anticipated events. The full text will be published on August 25th 2018 in parallel with an official presentation during the ESC Congress in Munich. Yet we already are able to estimate the degree of European experts and their American colleagues' concurrence.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, blood pressure control level, antihypertensive therapy, combination antihypertension therapy, guidelines.

В настоящее время около 1 млрд. людей на планете страдают артериальной гипертензией (АГ). По мнению экспертов, увеличение распространенности ожирения и состояний, ассоциированных с ним, наряду с растущей продолжительностью жизни приведут к увеличению числа гипертоников к 2025 г. до 1,5 млрд. [1]. В Российской Федерации также отмечается рост лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД). Так, по данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), закончившегося в 2014 г., распространенность АГ по сравнению с данными мониторинга, проводимого в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», выросла с 39,7% (в том числе среди женщин – 40,5%, среди мужчин – 38,1%) до 43,4%, особенно интенсивный рост до 45,4% отмечен в мужской популяции [2].

Увеличение распространенности АГ вносит значительный вклад в рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, в 2015 г. около 10 млн. смертей были ассоциированы с АГ, тогда как с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 4,9 млн., а с инсультом – 3,5 млн.

Важно, что, несмотря на достижения в диагностике и лечении АГ, за прошедшие 30 лет годы нетрудоспособности, относящиеся к АГ, увеличились на 40% с 1990 г. [1]. Систолическое АД (САД) выше 140 мм рт. ст. ассоциировано с большей частью бремени смертности и нетрудоспособности, составляя около 70%. Повышение клинического АД независимо и последовательно связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений

(инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевание периферических артерий), а также терминальной стадии почечной недостаточности [3]. Накоплены данные, доказывающие тесную связь АГ с повышенным риском фибрилляции предсердий, снижением когнитивных способностей и деменции. Непрерывное увеличение риска всех сердечно-сосудистых событий с достаточно низких значений АД показано для всех возрастных и этнических групп.

Разными медицинскими сообществами регулярно создаются рекомендации по определению, диагностике и лечению АГ. Наиболее значимыми документами считаются рекомендации американских медицинских обществ и Европейского общества по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH) совместно с Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology – ESC). Именно последний документ, как правило, является основополагающим для создания российских рекомендаций по АГ.

Новые сведения, публикуемые в рекомендациях, обычно отражают данные последних рандомизированных клинических исследований (РКИ). Проведенные за последнее время крупные РКИ позволили прийти к выводу, что все основные классы антигипертензивных препаратов примерно одинаково способны снижать уровень АД, влиять на прогноз и в равной мере могут применяться как для стартовой, так и для поддерживающей терапии. В связи с этим внимание экспертов с того, чем снижать АД, было переключено на то, до какого уровня снижать АД, и вообще, какое повышение АД считать АГ. В ноябре 2017 г. Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology – ACC), Американская ассоциация



по проблемам сердца (American Heart Association – АНА) обновили клинические рекомендации по АГ. Основные положения были доложены на Научной сессии АНА в Анахайме (Калифорния) [4]. Рекомендации поддержали 11 профессиональных ассоциаций. В новом документе было внесено изменение в классификацию АГ: уровень САД 130–139 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) 80–89 мм рт. ст. теперь классифицируется как АГ 1-й степени. Такие «революционные» изменения в классификации АГ были неоднозначно приняты медицинским сообществом, ведь такое снижение порогового уровня АД, при котором диагностируют АГ, влечет за собой значительное и вряд ли оправданное увеличение в популяции распространенности АГ, по приблизительным подсчетам не менее чем на 1/3. Американские эксперты объяснили свое решение результатами наблюдательных исследований и РКИ, в которых относительный риск (ОР) развития ИБС и мозгового инсульта при уровнях САД 120–129 и ДАД 80–84 мм рт. ст. повышался до 1,1–1,5 в сравнении со значениями САД < 120 и ДАД < 80 мм рт. ст., а в сравнении с САД/ДАД 130–139/85–89 и менее 120/80 мм рт. ст. – уже до 1,5–2,0 [5]. Такие доводы экспертам ESH и ESC показались неубедительными. В документе, представленном 8 июня 2018 г. в Барселоне на пленарном заседании 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике, классификация уровней АД и определение АГ были сохранены [6]. Европейские эксперты по-прежнему рекомендуют классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное и выделять 1, 2 и 3-ю степень АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Критерием АГ по данным клинического измерения АД остался уровень САД > 140 и и ДАД > 90 мм рт. ст. Для домашнего измерения АД в качестве критерия АГ сохранено САД > 135 и/или ДАД > 85 мм рт. ст. По данным суточного мониторинга АД (СМАД) диагностические отрезные точки составили для среднесуточного АД, соответственно 130 и 80, дневного – 135 и 85, ночного – 120 и 70 мм рт. ст.

Классификация АГ в новых европейских рекомендациях дополнена стадиями заболевания (гипертонической болезни) с учетом уровня АД, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и коморбидных состояний, что привычно для российских врачей. Выделяется 3 стадии АГ (гипертонической болезни). Стадия АГ не зависит от уровня АД, определяется наличием и тяжестью поражения органов-мишеней. Первая стадия (неосложненная) – могут быть другие факторы риска, но поражение органов-мишеней отсутствует. На этой стадии к категории высокого риска отнесены пациенты с АГ 3-й степени, независимо от количества факторов риска, а также пациенты с АГ 2-й

степени с 3 и более факторами риска. К категории умеренного высокого риска относятся пациенты с АГ 2-й степени и 1–2 факторами риска, а также с АГ 1-й степени с 3 и более факторами риска. К категории умеренного риска – пациенты с АГ 1-й степени и 1–2 факторами риска, АГ 2-й степени без факторов риска. Низкому умеренному риску соответствуют пациенты с высоким нормальным АД, 3 и более факторами риска. Остальные пациенты отнесены к категории низкого риска. Вторая стадия (бессимптомная) подразумевает наличие бессимптомного поражения органов-мишеней, связанного с АГ; хроническую болезнь почек (ХБП) III стадии; сахарный диабет (СД) без поражения органов-мишеней и предполагает отсутствие симптомных ССЗ. Состояние органов-мишеней, соответствующее II стадии, при высоком нормальном АД относит пациента к группе умеренного высокого риска, при повышении АД 1–2-й степени – к категории высокого риска, 3-й степени – к категории высокого, очень высокого риска. Третья стадия (осложненная) определяется наличием симптомных ССЗ, ХБП IV стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней. Эта стадия независимо от уровня АД относит пациента к категории очень высокого риска.

Диагноз АГ, согласно последнему европейскому документу, по-прежнему основывается на данных клинического измерения АД, при этом использование амбулаторных методов измерения АД поощряется и подчеркивается взаимодополняющее значение СМАД и домашнего измерения АД. В отношении офисного измерения АД без присутствия медицинского персонала признано, что в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать его для широкого клинического использования. Именно такой метод измерения АД стал камнем преткновения, не позволившем единодушно принять результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). Исследование SPRINT проводилось с участием 9361 пациента с уровнем АД > 130 мм рт. ст. и повышенным сердечно-сосудистым риском, но без СД [7]. Все пациенты были разделены на группы интенсивного и стандартного лечения. Уровень САД в группах значимо отличался на протяжении всей продолжительности наблюдения. Через 1 год после рандомизации среднее САД в группе интенсивного лечения составило 121,4 мм рт. ст., а в группе стандартного – 136,2 мм рт. ст. Среднее ДАД было 68,7 мм рт. ст. в группе интенсивного ведения и 76,3 мм рт. ст. – в группе стандартного ведения. Среднее количество препаратов для снижения АД составляло 2,8 в группе активного ведения и 1,8 – в группе стандартного ведения. Среднее время наблюдения составило 3,26 года. Исследование было закончено досрочно в связи со значительно более низким риском наступления первичной конечной точки в группе интенсивного

лечения – 243 (1,65% в год) в сравнении с группой контроля – 319 (2,19% в год); ОР 0,75, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,89, $p < 0,001$. Риск смерти от всех причин был также ниже в группе активного лечения: 155 смертей против 210 (ОР – 0,73, 95% ДИ 0,60–0,90, $p = 0,003$). Также в группе интенсивного снижения АД был ниже риск ХСН – 0,41% в год против 0,67% в год (ОР – 0,62, 95% ДИ 0,45–0,84, $p = 0,002$). В то же время исследователи отметили, что частота серьезных побочных эффектов, таких как гипотония, обморок, электролитные нарушения и острое повреждение почки или острая почечная недостаточность, была выше в группе интенсивного лечения в сравнении с группой стандартного лечения. Результаты исследований в итоге повлияли на результаты метаанализов с его участием, которые также показали эффективность более жесткого контроля АД в отношении снижения риска ССЗ и общей смертности. Дискуссия относительно итогов исследования развернулась сразу после публикации его результатов, большинство европейских экспертов высказали точку зрения, что средняя разница по уровню АД между группами сравнения в 10 мм рт. ст. слишком мала для того, чтобы нивелировать погрешности применявшегося метода измерения АД. Вместе с тем именно это исследование во многом повлияло на решение о снижении пороговых значений АД американскими экспертами.

Одним из ключевых вопросов всех рекомендаций по диагностике и лечению АГ является вопрос о целевых уровнях АД. В новых американских рекомендациях 2017 г. за целевые уровни были приняты значения менее 130/80 мм рт. ст., что значительно меньше ранее рекомендованных. Поэтому в преддверии выхода новых европейских рекомендаций 2018 г. одним из наиболее интригующих был вопрос, поддержат ли европейские эксперты позицию американских обществ о снижении целевых уровней АД. Отдавая должное результатам проведенных в последние несколько лет метаанализов, направленных на поиск оптимальных пороговых значений АД для снижения сердечно-сосудистого риска, европейские гипертensiологи признают существование убедительных доказательств пользы от снижения САД ниже 140 и даже 130 мм рт. ст. Некоторая новая информация о целевых САД и ДАД была представлена в двух недавних больших метаанализах, в первом из этих метаисследований достигнутый уровень САД был стратифицирован согласно 3 целевым диапазонам (от 149 до 140; от 139 до 130; менее 130 мм рт. ст.). Снижение САД < 140 мм рт. ст. привело к значимому снижению ОР всех главных сердечно-сосудистых событий (включая смертность); аналогичная выгода была отмечена, когда САД было менее 130 мм рт. ст. (среднее АД составило 126 мм рт. ст.). При этом не было получено статистически значимых различий по основным изучаемым

конечным точкам для целевых диапазонов АД 139–130 мм рт. ст. и менее 130 мм рт. ст. Снижение ДАД < 90 мм рт. ст. также показало снижение рисков для всех сердечно-сосудистых событий по сравнению с более высокими значениями [8]. Второй метаанализ, который также включал данные SPRINT, показал, что каждое снижение САД на 10 мм рт. ст. уменьшало риск основных сердечно-сосудистых событий и смерти, начиная со 160 мм рт. ст., включая 130–139 мм рт. ст. и менее 130 мм рт. ст. О пользе снижения АД на 10 мм рт. ст. также сообщили для пациентов с САД < 130 мм рт. ст., т.е. с достижением САД < 120 мм рт. ст. [9]. Однако таких больных было немного, и большая часть из них участвовала в исследовании SPRINT. И кроме того, дополнительный анализ с учетом достигнутого АД показал, что нарастающая польза от снижения АД уменьшается по мере снижения целевых уровней АД, а достижение более низких уровней АД на фоне антигипертензивной терапии ассоциируется с более высокой частотой серьезных нежелательных явлений и прекращением терапии. Рассматривая целевые значения АД, важно признать, что более 50% пациентов в настоящее время не достигают значений меньше 140 мм рт. ст. Это главная упущенная возможность для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у миллионов людей во всем мире. В связи с этим европейские рекомендации 2018 г. обозначили в качестве первичной цели достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). При условии хорошей переносимости терапии рекомендуется снижать АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже у большинства пациентов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В качестве целевого уровня ДАД следует рассматривать уровень ниже 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ независимо от уровня риска или коморбидных состояний (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Одним из нововведений европейских рекомендаций является более дифференцированный подход к достижению целевых значений АД у пожилых пациентов. Эксперты предлагают при выборе пороговых значений АД у пожилых пациентов сместить акценты с хронологического возраста на физическое и ментальное состояние больного. Кроме того, в новом документе предложены в целом более низкие отрезные уровни АД для начала антигипертензивной терапии и более низкие целевые уровни АД у пожилых пациентов. У «крепких» пожилых пациентов (fit older) даже в возрасте старше 80 лет антигипертензивная терапия и изменения образа жизни рекомендуются при уровне САД > 160 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Повышен класс рекомендаций и уровень доказательности до IA против класса рекомендаций Iib, уровень доказательности C в 2013 г. в отношении антигипертензивной



лекарственной терапии и изменений образа жизни у «крепких» пожилых пациентов (старше 65, но не старше 80 лет) при уровне САД в диапазоне 140–159 мм рт. ст., при условии хорошей переносимости лечения. При условии хорошей переносимости лекарственную терапию можно рассмотреть и у «хрупких» пожилых пациентов (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Следует иметь в виду, что достижение пациентом определенного возраста (даже 80 лет и более) не является основанием для назначения или отмены антигипертензивной терапии (класс рекомендаций III, уровень доказательности A), при условии ее

хорошей переносимости. Более дифференцированно к выбору целевых уровней АД в новых рекомендациях предложено подходить и у пациентов с коморбидными состояниями. Так, у больных СД и/или ИБС предложено рассмотреть уровни САД < 130 мм рт. ст. (при условии тщательного мониторингования нежелательных явлений); см. таблицу. У пациентов с инсультом в анамнезе следует рассмотреть целевой уровень САД 120 (< 130) мм рт. ст. Пациентам с АГ 65 лет и старше или имеющим ХБП рекомендуется достижение целевого уровня САД 130 (< 140) мм рт. ст.

Целевые диапазоны клинического АД в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний

Рекомендация	Класс	Уровень
У большинства пациентов моложе 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст. независимо от уровня риска и установленного ССЗ.	I	A
У пациентов старше 65 лет рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 130–140 мм рт. ст. независимо от уровня риска и установленного ССЗ.	I	A
Рекомендовано достижение целевого уровня ДАД на антигипертензивной терапии в диапазоне 70–80 мм рт. ст. независимо от возраста, уровня риска и установленного ССЗ.	I	A
У пациентов моложе 65 лет с СД рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
У пациентов старше 65 лет с ХБП рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 130–140 мм рт. ст. независимо от возраста.	I	A
У пациентов моложе 65 лет с ИБС рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.	I	A
У пациентов моложе 65 лет с инсультом и/или ТИА в анамнезе рекомендовано достижение целевого уровня САД на антигипертензивной терапии в диапазоне 120–130 мм рт. ст., старше 65 лет – в диапазоне 130–140 мм рт. ст.		

Примечание: ТИА – транзиторная ишемическая атака.

В рекомендациях 2018 г. эксперты указали объединенный уровень доказательств для мероприятий по изменению образа жизни в отношении влияния на АД и другие сердечно-сосудистые факторы риска, а также на жесткие конечные точки (сердечно-сосудистые исходы). Пациентам с АГ рекомендуется: более жесткое ограничение потребления соли – до 5 г в сутки (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) по сравнению с 5–6 г в сутки в предыдущей версии рекомендаций; потребление алкоголя в новых рекомендациях рассчитано на 1 единицу (125 мл вина или 250 мл пива) и составляет 14 единиц в неделю для мужчин и 7 единиц в неделю для женщин (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), следует избегать обильного употребления алкоголя (класс рекомендаций III, уровень доказательности A); увеличение потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливкового масла); потребление молочных продуктов с низким содержанием жира; низкое потребление красного мяса (класс рекомендаций

I, уровень доказательности A); контроль массы тела, предотвращение ожирения (индекс массы тела – ИМТ > 30 кг/м² или окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см – у женщин), поддерживать здоровый ИМТ (20–25 кг/м²) и окружность талии (менее 94 см у мужчин и менее 80 см – у женщин) для снижения АД и сердечно-сосудистого риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); регулярные аэробные физические нагрузки – не менее 30 мин умеренной динамической физической активности в течение 5–7 дней в неделю (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); отказ от курения, меры поддержки и помощи, направление пациентов в программы отказа от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Лекарственная терапия, составляющая основу лечения больных АГ, по-прежнему включает 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты

кальция (АК), диуретики тиазидные и тиазидоподобные (ТД), такие как хлорталидон или индапамид (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). При этом обозначены некоторые изменения в позиции β -АБ. Они могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии специфических клинических ситуаций, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование. В качестве абсолютных противопоказаний к β -АБ включена брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин) и исключена хроническая обструктивная болезнь легких как относительное противопоказание к их назначению. В американских рекомендациях по АГ лекарственными средствами 1-го ряда считаются ТД, ИАПФ, БРА и АК, 2-го ряда – петлевые диуретики (ПД), калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона, β -АБ, α -АБ, прямые ингибиторы ренина (ПИР), препараты центрального действия и прямые вазодилататоры. Обосновывая свой выбор, американские эксперты указывают на то, что препараты 2-го ряда не подтвердили своего превосходства над препаратами 1-го выбора по влиянию на риск сердечно-сосудистых осложнений, либо их безопасность и переносимость недостаточны. Это определяет их место в качестве препаратов 2-й линии.

Упрочилось место комбинированной терапии, в новой версии европейских рекомендаций 2018 г. она показана большинству пациентов, за исключением пациентов низкого риска с АГ 1-й степени (если САД < 150 мм рт. ст.), очень пожилых пациентов (старше 80 лет), а также пациентов со старческой астенией независимо от хронологического возраста. Главным аргументом для использования комбинированной терапии в качестве стартовой являются обоснованные опасения относительно того, что при назначении одного препарата с перспективой дальнейшей титрации дозы или смены препарата на последующих визитах большинство пациентов останутся на недостаточно эффективной монотерапии или вовсе откажутся от лечения, особенно при АГ 1-й степени. При этом повышены класс и уровень доказательности инициации терапии с двойной фиксированной комбинации (стратегия «одной таблетки») до класса рекомендаций I, уровня доказательности В. По этой позиции мнения европейских и американских экспертов очень близки. С точки зрения последних начало лечения с двух препаратов 1-й линии из разных классов антигипертензивных препаратов как в виде свободной, так и в виде фиксированной комбинации рекомендуется взрослым со II стадией АГ (при АД > 140/90 мм рт. ст.) и уровнями АД, более чем на 20/10 мм рт. ст. превышающими целевые. Начало лечения с монотерапии может быть рекомендовано у пациентов с I стадией АГ (при АД 130–139/80–89 мм рт. ст.) и целевыми значениями АД < 130/80 мм рт. ст. При этом подчеркивается,

что начало терапии с двух препаратов может быть рекомендовано большинству пациентов, так как оно повышает приверженность терапии и позволяет быстрее достигать целевых уровней АД. Монотерапия на 1-й ступени лекарственной терапии, в свою очередь, имеет преимущества у пожилых пациентов, склонных к гипотонии, у лиц с повышенным риском развития побочных эффектов на лекарственную терапию.

Рекомендованными комбинациями остаются сочетания блокаторов ренин-ангиотензиновой системы – РААС (ИАПФ или БРА) с АК или ТД, предпочтительно в одной таблетке (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Отмечено, что и другие препараты из 5 основных классов могут применяться в комбинациях. При неэффективности двойной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат. В качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов РААС (ИАПФ или БРА), АК с ТД (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Если целевые уровни АД не достигаются на трехкомпонентной терапии, рекомендовано присоединение малых доз спиронолактона. При его непереносимости могут быть использованы эплеренон, или амилорид, или высокие дозы ТД, или ПД. К терапии также могут быть добавлены β -АБ или α -АБ. Единодушные эксперты в отношении того, каких комбинаций следует избегать. Считается, что комбинации препаратов, которые имеют одинаковый механизм действия и воздействуют на одни и те же системы контроля АД, неэффективны и потенциально опасны. Например, два препарата одного класса не должны назначаться вместе. Исключение составляет совместное назначение ТД, калийсберегающих диуретиков и/или ПД в разных комбинациях. Также могут комбинироваться дигидропиридиновые и недигидропиридиновые АК. Упомянуто, что в РККИ было продемонстрировано: совместное назначение препаратов, влияющих на РААС (ИАПФ и БРА, ИАПФ и БРА с ПИР), повышает риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Один из важнейших моментов, на котором был сделан акцент европейскими экспертами, – приверженность пациентов лечению. Плохую приверженность выделяют как ключевую причину недостаточного контроля АД. С целью улучшения приверженности и повышения контроля АГ предложено проведение мероприятий на нескольких уровнях. Необходимо:

а) на уровне врача – предоставление информации обо всех рисках, связанных с АГ, и пользе терапии, назначение оптимальной терапии, включающей изменения образа жизни и комбинированную медикаментозную терапию в одной таблетке всегда, когда это возможно, более широкое использование возможностей пациента и получение обратной связи от него, взаимодействие с фармацевтами и медицинскими сестрами;



б) на уровне пациента – самостоятельный и дистанционный мониторинг АД, использование напоминаний и мотивационных стратегий, участие в образовательных программах, самостоятельная коррекция терапии в соответствии с простыми алгоритмами для пациентов, социальная поддержка;

в) на уровне системы здравоохранения – развитие систем мониторинга, финансовая поддержка взаимодействий с медицинскими сестрами и фармацевтами, возмещение пациентам затрат на фиксированные комбинации, развитие национальной информационной базы лекарственных назначений, доступной врачам и фармацевтам, увеличение доступности препаратов.

Таким образом, основные изменения в новых рекомендациях ESC и ESH 2018 г. по АГ можно сформулировать следующим образом:

- расширение возможностей для использования СМАД и самоконтроля АД в диагностике АГ;
- введение новых целевых диапазонов АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии;
- дифференцированный подход к ведению пациентов пожилого и старческого возраста, для

выбора тактики ведения пациентов пожилого возраста предложено ориентироваться не на хронологический, а на биологический возраст, предполагающий оценку выраженности старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии;

- внедрение стратегии одной таблетки, приоритет фиксированных комбинаций двух, а при необходимости – трех лекарственных препаратов, начало терапии с двух препаратов в виде фиксированной комбинации показано большинству пациентов;

- упрощение терапевтических алгоритмов, у большинства пациентов должна быть применена комбинация блокатора РААС (ИАПФ или БРА) с АК и/или ТД, β -АБ должны назначаться только в специфических клинических ситуациях;

- повышение роли приверженности пациентов лечению как основа улучшения контроля АД;

- широкое привлечение к ведению пациентов с АГ медицинских сестер и фармацевтов, участие их в обучении, наблюдении и поддержке пациентов с АГ как важной составляющей общей стратегии контроля АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* 2017; 317 (2): 165–82.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 4: 4–14. / Bojcov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. i dr. Arterialnaya gipertoniya sredi lic 25–64 let: rasprostranennost, osvedomlennost, lechenie i kontrol. Po materialam issledovaniya ESSE. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014; 4: 4–14. [in Russian]
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360 (9349): 1903–13.
4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *JACC* 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.4
5. Guo X., Zhang X., Guo L. et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15 (6): 703–16.
6. Запись пленарного заседания 28-го Европейского конгресса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике с представлением рекомендаций. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> / Zapis plenarnogo zasedaniya 28-go Evropejskogo kongressa po arterialnoj gipertonii i serdechno-sosudistoj profilaktike s predstavleniem rekomendacij. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> [in Russian]
7. Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard bloodpressure control. *New Eng J Med* 2015; 373 (22): 2103–16.
8. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34 (4): 613–22.
9. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957–67.

НАШИ ЮБИЛЯРЫ

ПРОФЕССОР ТУРСУНОВ САЙФИДДИН ЮНУСОВИЧ



ҲАҚИҚИЙ УСТОЗ ВА МУРАББИЙ ҲАҚИДА СЎЗ

Устоз меҳнати Фақат ёш ўтиши билан ўсмирлик йилларида ҳақиқий устозни учратиш инсон учун қанчалик буюк бахт эканлигини тушуна ва баҳолай бошлайсан. Йиллар сув каби оқиб ўтавериши давомида англайсанки, умр бўйи кўплаб қизиқарли учрашув ва танишувлар бўлса-да, хотирада, тафаккурда боқий бўлиб сенга алоҳида таъсир қилган, сени тарбиялаган, ёрдам кўрсатган инсонлар сурати ва сийрати қолади. Шак-шубҳасиз, илк қадамни қўйдирган ота-она қаторида, Устозлар эсланадилар. Вақт ўтган сари Устозни кўрмоқ, овозини эшитмоқ ва насиҳатларидан тўймоқ истаги инсон бардошини қийин-қистовга олиб боради ёхуд Устозга интилиш ва уни англаш синдроми «орфодунё»дан чиқиб, пандемик тус билан ортиб ва оловланиб боради. Буларнинг ҳаммаси бор гап, ҳаммаси ҳақиқат. Биз Устозларни шунинг учун севамизки, уларнинг шогирдларига муруввати ғуборсиз, доғсиз, тамасиздир. Шогирдларига хавф солаётган қора булутларни ота-оналик ҳиссиёти каби илғай олиб, «патологик йўл»га ғов бўладилар ва энг муҳими, Устоз ҳеч қачон фарзанди тимсолида бўлган шогирдига хиёнат қилмаган, қилолмайди.

Йиллар сабоғи ила ёруғланадиган ҳикмати зоҳира пайдо бўладики, Устоз деган улуғ номга сазовор бўлиш осон эмас! Устозлик мақомига қандайдир истак-ҳоҳиш ёки қандайдир «танк»нинг тавсияси билан эришиб бўлмайди. Устозлик даражаси эл томонидан берилади, уни шогирдлар танлайди, устозлиги эътироф этилади.

Касб ва илм бобида худди тошдан-тошга урилиб оққан сув пишганидай, рақобатлар силсиласидан «ғолиб чиқиб» Устоз мақоми майдонига «тушгувчи» ва «сузгувчи»да эслаб-эсланадиган яна бир олам ҳикмати ҳис этилади: устозлар бамисоли осмондаги юлдузлар кабидир. Ерда ҳам, сувда ҳам ёки илм амалиётда ҳам уларга қараб йўл топилади! Улуғларимиз – устозларимизни унутмаслик, уларнинг дуосини олиш, устозларга садоқат кўрсатиш – чинакам саодат нашидасини ҳис этиб яшашга, ижод қилишга ва кейинги авлод шогирдлар томонидан бахтиёрлик бардавомлиги завқини суриб, нурли истиқболимиз маёғи сифатида ҳамиша Устозлик мақомида янада мўлроқ фазилат соҳиби бўлишга ундайди. Ана шу фазилат боис Устоз замондош-касбдошлари даврасида чароғон умр кечиради, ардоқланади.

...Мен кўҳна ва навқирон Андижон заминида туғилдим ва вояга етдим, халқимизнинг сеvimли инсонларига айланган кўплаб устозларда тарбия топдим.

Аммо менинг ҳаётимдаги алоҳида ўринни Сайфиддин Юнусович Турсунов эгаллади. Унинг билан учрашиш менинг тақдиримни белгилади.

1975 йил. Мен – участка терапевти лавозимида ишлайман ва англадимки, шифокорликда юксалиш учун, у бир вақтда тадқиқотчи мақомига ҳам эришиши лозим экан. Фан ҳақиқатни ўрганади ва



акс этдиради, аммо унинг бош йўналиши, шундай тасаввурланади, келажакни, истиқболни кўриш орқали амалиётга таъсир қилиш ва уни ўзгартиришдан иборат бўлади.

Менинг тиббиётдаги илк қадамим бўйича хотираларим шундай бўлган ва қолганки, улар секин-аста илм олишга интилишимни учкундан чақмоққа айлантирди ва Устозлар томон етаклади.

Профессор Саткул Усмонович Жумабоев (жойлари жаннатдан бўлсин) – машҳур олим, ўша пайтларда тиббиёт институтида ўқув ишлари бўйича проректор, ўта инсонпарвар ва адолатли инсон (у кишини илм йўлига олиб кирган биринчи Устозим деб қалбимда сақлайман) билан биринчи учрашувим, ўйлайманки, бугунги ижодимга, мавқеимга ва ҳаёт йўлимни кашф этишда, таъбир жоиз бўлса, «тамал тоши»ни қўйган. Айни шу кун узоқ мулоқотлашимиздан сўнг илк бор, Саткул Усмоновичнинг қатъий ва ишончли тавсияси билан, Устоз Сайфиддин Юнусович билан учрашдим ва ундан кейин давом этган илм қилиш атрофидаги кўплаб суҳбатлашишлардан кейин «Бел боғлов» – устоз шогирд расмини (фанга фатво бериш) муваффақиятли ўтиб, 1976 йили пропедевтик терапия кафедрасига клиник ординатор бўлиб қабул қилиндим. Келгуси йиллардаги ассистентлик, доцентлик, профессорлик ва кафедра мудир лавозимларида олиб борган ишларим бевосита ушбу йирик олим – шифокор раҳбарлигида ўтди.

...Бизнинг мақсадимиз – устознинг биографияси ёки меҳнат фаолиятини ёзиб ўтиш ёки қилганларини санаш эмас, балки ижодий инъомни ривожлантиришга олиб келган унинг характери айрим томонларини фақатгина кўратиш хоҳиши бўлди, холос. Унинг бугунги ёш шифокорлар ва олимларнинг қандай бўлиши, замонавий тиббиётнинг асосий вазифалари нимадан иборат бўлиши, ҳозирги шароитларда янги билимларни эгаллаш ва янги технологияларни ўзлаштириш нимани англатади ёки ўз устида доимий ишлаш ва малакани ошириш нимага шифокор учун эҳтиёж бўлиб қолмоқда?– кабиларга билдирган фикр ва мушоҳидалари ҳақида гапириб ўтишни айниқса жоиз деб биламиз. Лекин бунинг учун Устознинг 80 ёшида етишган ва мавжуд сифатларини эгаллаб баён этишга сўз топиш анча қийин.

Устознинг ҳаётий қонуниятига айланиб кетган хислатларидан бири – ўзига хос фалсафасининг борлиги ва у билан яшашидир. Ўсмирлик даврларидаёқ ота-оналари ва устозларидан қабул қилгани ва тафаккурига «михлаб олгани»: «Ҳаракат – бу ҳаёт, бу муваффақият ва қувонч келтирувчи курашдир». Кўп такрорлайдиган яна бир фалсафаси мантиқан ва мазмунан ибратлидир. Устоз айтади: «Стрессиз яшаш қизиқарли эмас, ҳаттоки мумкин эмас ёки стресс, одатда, сенинг олдингдан келиб чиқувчи қийинчиликларни енгиб ўтиш демақдир. Агарда уларни енголмасанг дистресс, бошқача айтганда касаллик ривожланади. Аксинча енгиб ўтиш бўлса қониқиш, қувонч ва бахтлилик туйғуларини олиб келади». Қийинчиликлар билан курашишни Устоз болалигидан, ёш ва навқирон олим сифатида танилиб Ҳасадчилар («юмалоқ хат» уюштириш касалига йўлиққан мунофиқлар популяцияси) билан кураши даврларидан ўзига сингдирган ва айта оламанки, бугун 80 ёшида, Устоз ўта бахтли инсон ва олим, чунки ўйлаганларидан кўпроқларини ҳаётга татбиқ эта олди.

У ҳаётининг муайян даврларида ишга «кўмилиб» стресслардан ўтди, олдига қўйган «планка»сини тобора юқорига ва яна юқорига кўтариб борди. Касбий фаолиятида, ўзининг шифокорлик санъатини оширишда Турсунов 80-йилларда халқаро «гроссмейстр» даражасига етди ва, кўплаб таниқли клиницистлар доирасида «Ўзбекистон Чазови» деб тан олинди. Фанда ўта юқори «қирралар»ни эгаллади, илк муаммоли илмий-текшириш лабораториясини Андижон тиббиёт институтида очди ва ўзининг илмий «революцияси»ни бошланиши даврларида бошқарди ва кенгайтирди. Ўзбекистон кардиологияси фани ва амалиёти Турсунов орқали XX асрнинг 70-йилларидан бошлаб айрим йўналишларда жаҳонда «шоҳлик супаси»да турган собиқ Иттифоқ Кардиология институтига танилтирилганлигини жуда кам инсонлар билади ёки эслайди. Устознинг ўша йиллари мавқеи ушбу институтда машҳур Чазов ва Шхвацабаялар эътибори ила шу даражада юқорига қўйилган эдики, генетик тадқиқотларни (популяция даражасида) ва эпидемиологик мазмундаги текширувларни «Андижон андозаси» тан олиниб бир неча кооператив давлат дастурларига асос қилиниб ҳаттоки Европа кўламида қўлланилган ёки ҳамкорликда ишлатилган.

Эслайман, ўша даврларда Андижон тиббиёт институтидан чиққан диссертация муҳокамаси пайтида илмий Кенгаш раиси (Россия кардиология илмий марказида) ишга юқори баҳо бериб, ва нима учун бундай халқаро рақобатдош илмий йўналиш Россия кардиология институтида йўлга қўйилмаганидан ажабланишини изҳор этиб, кенгаш аъзоларига «Андижон шаҳри қаердалигини ким билади ёки бу ҳақда кимда қандай маълумот бор?» деб мурожаат қилади. Таажжубки, фақат бир киши Андижонни билар ва эшитган экан.... Фан соҳасида «қулоққа тушмаган» Андижондан шундай қўл урилмаган тадқиқотнинг пайдо бўлиши Россиянинг «дарға» олимлари ва институтларини Андижон тиббиёт институтига нафақат нигоҳини, балки оқимини селдек кўпайтирган ва улар



орасида мустаҳкам «дўстлик кўприги» қурилган. Бунинг «бошловчиси», «бош айбдори» ва «дирижери» Сайфиддин Юнусович Турсунов эди. Буларнинг самарасини ва Андижон тиббиёт институтига, Ўзбекистон фанига берган «меvasи»ни инқилобий (чунки ҳалигача Ўзбекистонда биронта бир ўхшаш ҳамкорлик йўқки, шунчалар самара келтирган) ҳодиса деб баҳолаш мумкин: 200 дан ортиқ диссертациялар ёқланган, 5 мингдан зиёд илмий нашрлар ва ўнлаб монография ҳамда дарсликлар эълон қилинган, чоп этилган!! Собиқ СССРда иккинчи бўлиб Андижонда кардиология диспансери очилган ва иш бошлаган, Ўзбекистонда биринчи бўлиб Андижон вилоят клиник шифохонасида «Интенсив терапия блоки» ташкил этилган. Устознинг ўзи эса Ўзбекистон Республикаси фан арбоби, Нью-Йорк фанлари ҳамда Халқаро экология ва ҳаёт Академияларининг академиги, С.П. Боткин номидаги Халқаро мукофот совриндори, тиббиёт фанлари доктори, профессор илмий унвон ва даражаларига эга бўлди, «Эл-юрт ҳурмати» ордени билан тақдирланди.

Ҳозирда ҳам, ёшга қарамасдан, Устоз малака оширишда давом этмоқда, бир дақиқани ҳам зоя кеткизмасдан тўлиқ ижобий берилиш билан яшамоқда. Лекин ижодиётида бурилиш бўлиб, «Бадий адабиёт соҳасига берилиш синдроми» оловланганлигини ва шоир Пойтуғий сифатида танилиб қолганлигини алоҳида эслаб ўтиш керак бўлади.

Устознинг бу иқтидорига тўсқинлик қилиш учун биз шогирдларда на куч ва на йўл бор эди. Шахсан мен бунга бироз «рашк қиламан», Устоз ўзининг кўп вақтини тиббиётчи-шогирдлари орасида ўтказишини хоҳлайман.

Устознинг устозлар ва ўқувчилар ҳақидаги фалсафаси ҳам ибратли. Дейдики, «ҳар қандай берилган иқтидор чин Устозга дуч келмаса, у тўла рўёбга чиқмайди ёки кам нафли бўлиб қолади».

Сайфиддин Юнусович ўзи ҳам қачонлардир ўқувчи бўлган ва ўқитувчилари айтганлари ва қилганларини вужудига чанқоқлик билан сингдирган. Меҳнат йўлини пропедевтик терапиядан бошлаган, бу кафедранинг унинг учун андоза педагог ва клиницист бўлиб қолган профессор Б.И. Сойбель бошқарган. Ушбу олимни Сайфиддин Юнусович ўзининг катта ҳарфлар билан ёзиладиган Устози деб ҳисоблайди ва то ҳозиргача қалбида унинг ёрқин хотирасини сақлайди.

Эндиликда кўпсонли шогирдлар армиясининг Устозига айланиб (уларнинг энг кичиклари тўртинчи авлодга киради) такрорлайдики, чин тарбия улар билан шахсий мулоқот бўлгандагина юзага чиқади. У ўқувчиларини аксарият ишчанлиги ва илмга уларнинг қобилиятларидан келиб чиқиб танлайди. Бу ишда ҳам Устоз юқори мартабаларга эришган: то ҳозиргача бирорта ўқувчиси унган эмас.

Ҳозирги кунда қатор-қатор ўқувчиларни тарбиялаган: 8 та фан доктори ва 23 та фан номзоди. Периферияда ишлаб туриб бунча диссертантларни тайёрлаш катта меҳнат ва иқтидорни талаб этади ёки Устознинг бу фаолиятини ҳар қанча таҳсинга лойиқ деб биламан.

Илмий мактаби ҳақида алоҳида эслаб ўтиш керак бўлади. Ўқувчилар устозларининг ишларини давом эттиришлари ва ривожлантиришлари даркор – айнан шу мақсадда мактаблар яратилди. Фанда ҳам эскирдан мактаблар бўлиб келган, масалан, терапияда – Г.Г. Ланг, Н.Д. Стражеско, В.П. Образцов, М.М. Кончаловский, А.Л.Мясников, М. Миррахимовларники.

Илмий мактаб бўш жойда туғилмайди – уни «ўзак ҳужайралари» тайёрлайди. У фақат шахсий ғоялар доирасида чегараланиб қолмайди, балки жамики дунё фани берганлардан фойдаланади.

Илмий ғояларнинг оригиналликларидан ташқари, мактаб раҳбари ўқувчиларига эга бўлиши керак, бўлганда ҳам талантликлар, ўз навбатида, янги йўналишлар, янги илмий мактаблар ташкил эта оладиган салоҳиятлилар бўлиши даркор. Раҳбарнинг ишини давом эттиришга қодир бўлган иқтидорли ўқувчиларсиз илмий мактаб ҳақида гап ҳам бўлиши мумкин эмас.

Сайфиддин Юнусович ўзининг профилактик кардиология йўналишидаги мактабини яратди ва унинг донғи мамлакатимиздан узоқларда ҳам эшитила бошланди.

Янги билимларни орттириш ҳақидаги ғоялар ва фалсафаси Устозда ўрнали муфассаллашган. Фан жадал темп билан олдинга ҳаракатланмоқда ва шунга монанд мавжуд даволаш усуллари ҳам, айниқса, фармакологик воситалар кун сайин ва ҳатто соат сайин ўзгаряпти. Ушбу ўткир ҳолатни ҳис қилиб, Сайфиддин Юнусович, қайта-қайта такрорлашдан чарчамайдики, «билим бугунги куннинг талабига мувофиқ бўлиши лозим». Рўй бераётган ислохотлар, унинг бир йўналиши бўлган профилактик тиббиётнинг янада ривожини талаб этади, соғлиқни ташкил этишнинг биринчи бўғинидаги шифокорлар касалликлар профилактикасини ва даволашдаги ролини оширмоқдалар. Бундай илмий мулоҳаза ва амалий фикрлар Ўзбекистонда айнан Турсунов илмий мактабида ўтган асрнинг 70-йилларидаёқ «куртак» олганлигини ва давлат ҳамда миллат кўламида аҳамиятли масала қилиб кўтарилганлигини алоҳида эътироф этиш керак бўлади.



Бугунги биринчи бўғин шифокори ўзининг ишини баҳолай олиш ва таҳлил қила олиш кўникмасига эга бўлиши керак, бунинг учун эса унга илм билан яқинлашиш зарурияти пайдо бўлади.

Бу билан қандайдир кашфиёт қилишга интилиш шарт эмас, илк онларда у ёки бу масаладаги ўзининг кузатувларини жамлаш ва бошқа муаллифларнинг ана шундай натижалари билан таққослаб баҳолашга интилиш етарли бўлади. Фан билан шуғулланиш инсоннинг ўз билимларини тўлдириб боришга мажбур этади, фикрлашга ўргатади, муайян муаммони ечиш вариантларини излашга ундайди, тил билишга ва компьютерлик саводхонлигига қизиқишни кучайтиради, бу каби ишларни унда қизиқарлироқ ва нисбатан ижодийроқ бўлишини таъминлайди.

Ушбу илмий фикрлар ва амалий тавсиялар Устознинг нашрларида, диссертацияларида ёрқин баён этилган ёки долзарб масала сифатида кўтарилган.

Устоз фаолиятини кузатиш давомида яна бир сифатни ажратиш мумкин: унинг илмий нигоҳлари нафақат беморларга, балки соғлом инсонларга ҳам қаратилган. Зеро, инсонлар бемор бўлиб туғилмайдилар – улар бу ҳолатга носоғлом турмуш тарзи туфайли тушиб қоладилар: чекадилар, кам ҳаракатланадилар, номувофиқ овқатланадилар, ўзларининг меъёрий босимларини билмайдилар ёки назорат қилмайдилар, спорт ва жисмоний машғулот билан шуғулланмайдилар. Шунинг учун ўзининг чиқишларида (матбуотда, телевиденияда, радиода, шеърий китобларида, илмий асарларида) Сайфиддин Юнусович такрорлашдан чарчамайдик, шифокорнинг вазифаси нафақат беморларни даволаш ёки меҳнат фаолиятига қайтариш, балки уларнинг саломатликларини тиклашган ҳолда аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини тарғиб қилишдан иборат бўлмоғи зарур.

Устоз ҳақида кўп айтиш мумкин. Устозданинг шундай сўзлари бор: «Агар инсон фақат ўзи учун, ўзининг кичик муаммоларини ечиш билан шахсий мўл-кўлликни ўйлаб яшаса, унда яшашдан ҳеч қандай из қолмайди. Агарда бошқалар учун яшалса, унда бошқалар сенинг куч сарфлаган ва қилган ишларингни сақлаб қоладилар». Бу сўзлардан яхшироқ Устознинг ўз меҳнатини ифодаловчи сўзни топишга тил ожиз.

Мен кўпинча ўзимга ўзим айтаман: «Илмий ходим ва педагог сифатида мен нимага эришган эга бўлсам, барини институт ўқитувчилари ва асосийси Устозим ва Мураббийим Сайфиддин Юнусович Турсунов берди». Қалбим тубидан Устозимга чуқур инсоний миннатдорчилигимни изҳор этаман, мустаҳкам сиҳат-саломатли чинордек бақувват ва узоқ умр тилайман.

Н.С. Мамасолиев – АндДавТИ терапия ва кардиология кафедраси мудири, тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон Табобат Академиясининг Академиги

Х.Х. Турсунов – АндДавТИ ВМО ва ҚТФ декани, тиббиёт фанлари доктори, доцент

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Шарипов И.М., Каримов Ш.И., Курбанов Р.Д. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ АКШ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии; Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан</i>	3
Ярбеков Р.Р., Мурадов М.М., Бекметова Ф.М., Жалилов А.К., Омонов С.Х., Шарипов И.М., Исमतов А.А., Вахидов Т.З., Аминов С.А. ОПЕРАЦИЯ МАММАРНОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ ИЗ МИНИ-ДОСТУПА (MIDCAB) У ПАЦИЕНТОВ С ИБС В УЗБЕКИСТАНЕ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	11
Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Атамуратов Б.Р., Юлдашев Б.А., Мадрахимов Н.К. АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ (собственный опыт) <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	20
Абдумаджидов Х.А., Буранов Х.Ж., Хужакулов И.К., Мирходжаев И.И. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОГОКЛАПАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ <i>АО РСЦХ им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент. Узбекистан</i>	26
Шарипов И.М. ¹ , Каримов Ш.И. ² , Курбанов Р.Д. ¹ СЛОЖНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии¹; Ташкентская медицинская академия², г. Ташкент. Узбекистан</i>	32
Курбанов Р.Д., Мирзарахимова С.Т., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Бекбулатова Р.Ш. ВЛИЯНИЕ БРОМОКРИПТИНА НА КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БОЛЬНЫХ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	39
Абдуллаева Г.Ж. ¹ , Турсунова Н.Б. ¹ , Хамидуллаева Г.А. ¹ , Каримов А.М. ¹ , Абдуллаев А.А. ² , Ахмедова М.З. ² КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ ЗОФЕНОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ АГ С УЧЕТОМ С-344Т ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА ГЕНА СУР11В2 <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии¹; Центр передовых технологий², г. Ташкент. Узбекистан</i>	43
Низамов У.И., Шек А.Б. СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-3 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТЬЮ У ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	51
Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М. АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИОКАРДИТОМ <i>Туркменский государственный медицинский университет, г. Ашгабат. Туркменистан</i>	60
Бекметова Ф.М., Алиева Р.Б., Юлдашов Б.А., Аминов С.А., Дониеров Ш.Н., Джаббарова Д.Х. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	65



<i>Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Шек А.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Ахмедова Ш.С.</i> РАСПРЕДЕЛЕНИЕ 2043 С/А ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СЕМЕЙНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	69
<i>Нагаева Г.А., Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.</i> НАЦИОНАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ПО ОСТРОМУ ИНФАРКТУ МИОКАРДА. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА БОЛЬНЫХ, ПРОЛЕЧЕННЫХ В УСЛОВИЯХ РСНПМЦК <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i>	74
<i>Отамирзаев Н.Р., Тулабоева Г.М., Нуралиева Д.М., Хусанов А.А.</i> ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ НАБЛЮДЕНИЯ <i>Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент. Узбекистан</i>	80
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
<i>Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Койбаков М.Б.</i> О ПЕРСПЕКТИВАХ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОЙ ЭТИОЛОГИИ В УЗБЕКИСТАНЕ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	86
<i>Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Мирзарахимова С.Т.</i> СТИМУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	92
<i>Ахмедова Ш.С.</i> ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, г. Ташкент. Узбекистан</i>	94
<i>Хамидуллаева Г.А., Бекметова Ф.М., Турапов Б.В.</i> АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА АРТЕРИЯЛАР ЎЗГАРИШИНИ НОИНВАЗИВ ТАШХИСЛАШ <i>Республика Ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ташкент ш. Ўзбекистон</i>	106
<i>Махкамова Н.У., Хасанова К.М.</i> ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ <i>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i>	112
<i>Чазова И.Е., Жернакова Ю.В.</i> РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 2018 г.: СЛОВО ЗА ЕВРОПЕЙСКИМИ ЭКСПЕРТАМИ <i>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Россия</i>	116
НАШИ ЮБИЛЯРЫ	
<i>Профессор ТУРСУНОВ Сайфиддин Юнусович</i>	123