

ISSN 2010-6947



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

2019 № 3 (53)



КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА



O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal
2006-yilda tashkil etilgan

№ 3/2019
(53)

КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал
Основан в 2006 г.

№ 3/2019
(53)

Учредитель – Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

2019 № 3 (53)

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. Срожидинова
Т.А. Абдуллаев
А.Л. Аляви
М.М. Зуфаров
У.К. Камилова
Ш.Б. Иргашев
У.К. Каюмов
А.Г. Курмуков
Н.М. Мамасолиев
Ш.М. Рахимов
Н.У. Шарاپов

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 28.10.2019. Формат 60×84¹/₈. Печать офсетная.
Усл. п.л. 15,0. Тираж 300. Заказ № 785.

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

Дизайн и печать ООО «Niso Poligraf». Ташкентский вилоят, Урта Чирчикский туман,
ССГ «Ок-ота», махалля Машъал, улица Марказ, дом 1.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ТУРСУНОВА Н.Б., АБДУЛЛАЕВА Г.Ж., ХАФИЗОВА Л.Ш., ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А.,
ШУКУРОВА Д.Ю., МАШАРИПОВ Ш.М.

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

ХУЛОСА

РЕЗИСТЕНТ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯЛИ БЕМОЛЛАРИНИ 6 ОЙЛИК КОМБИНАЦИЯЛИ ДАВОЛАШ-НИНГ АНТИГИПЕРТЕНЗИВ ВА АЪЗО-ҲИМОЯЛОВЧИ САМАРАСИ

Турсунова Н.Б., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Шукурова Д.Ю., Машарипов Ш.М.

Республика Ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий маркази

Тадқиқот мақсади. Резистент артериал гипертонияли беморларни АҲФ ингибитори (ёки сартан) + амлодипин + индапамид + β-блокатор (ёки альдостерон антагонисти) дан иборат 6 ойлик кўпкомпонентли комбинацияли даволашнинг антигипертензив ва аъзо-ҳимояловчи самарасини ўрганиш.

Материал и услублар. Тадқиқотга АГнинг II–III даражали (ЕГЖ/ЕКЖ, 2018) 23 нафар бемор киритилди. Беморлар периндоприл/индапамид/амлодипиннинг бирлашган комбинацияси ёки вальсартан, индапамид ва амлодипиннинг эркин комбинацияси билан даволанди. Артериал босимнинг мақсадли даражасига эришилмаганда небиволол ва/ёки спиронолактон қўшилди. Юрак ичи гемодинамикаси эхокардиография усулида, умумий уйқу артериясининг интима-медиа комплекси қалинлиги дуплекс сканлаш усулида, суткалик пешобдаги микроальбуминурия, қондаги глюкоза, липидлар, сийдик кислота миқдори ферментатив таҳлил усулида даволашдан олдин ва даволашдан 6 ой кейин текширилди.

Хулоса. Ренин-ангиотензин-альдостерон тизим блокатори, индапамид, амлодипин ва керак ҳолларда небиволол ва/ёки спиронолактон қўшилган кўпкомпонентли антигипертензив даво режаси резистент гипертонияли беморларда юқори гипотензив, нишон-аъзо ҳимояловчи самара кўрсатиш билан бирга, метабولىк нейтрал бўлиб, қоннинг липид спектрига ижобий таъсир кўрсатди, беморлар томонидан яхши қабул қилинди. Умуман, резистент гипертонияли беморларни даволашда ушбу кўпкомпонентли даволаш режаси юрак-қон томир асоратларини пасайтириш учун энг оптимал режа деб тавсифланди.

Калит сўзлар: резистент артериал гипертония, чап қоринча гипертрофияси, интима-медиа қалинлиги, микроальбуминурия, юрак-қон томир асоратлари.

SUMMARY

ANTIHYPERTENSIVE AND ORGANOPROTECTIVE EFFICACY OF SIX-MONTH COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

Tursunova N.B., Abdullaeva G.J., Khafizova L.Sh., Khamidullaeva G.A.,
Shukurova D.U., Masharipov Sh.M.

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

The aim was to study antihypertensive, organoprotective efficacy during multicomponent therapy with ACE inhibitors (or sartan) + amlodipine + indapamide + β-blocker (and / or aldosterone antagonist) during six-month therapy in patients with resistant arterial hypertension (RAH).

Material and methods. The study included 23 patients with RAH of the II–III degree (ESC/ESH, 2018) of both sexes. Patients were prescribed fixed combination therapy perindopril / indapamide / amlodipine or non-fixed combination therapy with valsartan, indapamide and amlodipine. If target BP levels were not achieved, nebivolol and/or spironolactone were added to therapy. Initially and at the end of six-month therapy, the parameters of intracardiac hemodynamics were studied by echocardiography, the thickness of the intima/



media complex of the common carotid artery was evaluated by duplex scanning, the level of microalbuminuria (MAU) in daily urine and the level of serum lipids, sugar, creatinine and uric acid determined by enzymatic analysis.

Conclusion. Thus, multicomponent therapy with the inclusion of indapamide, amlodipine, the RAAS blocker, if necessary with the addition of nebivolol and/or spiroloactone, is characterized by high antihypertensive efficacy, pronounced organoprotection, metabolic neutrality with a positive effect on the blood lipid spectrum, good tolerance, which generally characterizes this treatment regimen as the most optimal and effective in reducing the risk of cardiovascular complications in the majority of examined patients with RAH.

Key words: resistant arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, intima/media complex thickness, microalbuminuria, cardiovascular complications.

РЕЗЮМЕ

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Турсунова Н.Б., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А.,
Шукурова Д.Ю., Машарипов Ш.М.

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

Цель исследования. Изучить антигипертензивную, органопротективную эффективность на фоне многокомпонентной терапии иАПФ (или сартан)+амлодипин+индапамид+β-блокатор (и/или антагонист альдестерона) в процессе шестимесячной терапии у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материал и методы. В исследование включены 23 больных РАГ II–III степени (ЕОК/ЕОГ, 2018) обоего пола. Больным назначалась фиксированная комбинированная терапия периндоприл/индапамид/амлодипин или нефиксированная комбинированная терапия вальсартаном, индапамидом и амлодипином. При недостижении целевых уровней АД к терапии добавляли небиволол и/или спиронолактон. Исходно и в конце шестимесячной терапии изучали параметры внутрисердечной гемодинамики методом эхокардиографии, оценивали толщину комплекса интима/медиа (КИМ) общей сонной артерии методом дуплексного сканирования, уровень микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче и уровень липидов, сахара, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови определяли методом ферментативного анализа.

Заключение. Таким образом, многокомпонентная терапия с включением индапамида, амлодипина, блокатора РААС, при необходимости с добавлением небиволола и/или спиронолактона отличается высокой антигипертензивной эффективностью, выраженностью органопротекции, метаболической нейтральностью с положительным влиянием на липидный спектр крови, хорошей переносимостью, что в целом характеризует данный режим терапии как наиболее оптимальный и эффективный в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у большинства обследуемых больных РАГ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, толщина комплекса интима/медиа, микроальбуминурия, сердечно-сосудистые осложнения.

Резистентная или рефрактерная артериальная гипертензия (АГ), как одна из причин плохого контроля АД, является важнейшей проблемой современной гипертензиологии. На основании рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 года АГ считается резистентной (РАГ), когда не удается достичь снижения офисных показателей САД или ДАД до <140 мм рт. ст. и/или <90 мм рт. ст. соответственно на фоне применения рекомендованной тактики лечения, при этом неадекватный контроль АД подтвержден с помощью суточного мониторинга (СМАД) или домашнего мониторинга АД (ДМАД) у пациентов с подтвержденной приверженностью к проводимой терапии с исключением псевдорезистентности и вторичной АГ [1]. Рекомендованная тактика лечения включает адекватные мероприятия по модификации образа жизни и применение оптимальных или максимально переносимых доз трех или более препаратов, которые включают диуретик, ингибитор АПФ или блокатор

рецепторов ангиотензина и блокатора кальциевых каналов.

Предикторами недостаточного контроля АД являются пожилой возраст (старше 75 лет), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²), высокое исходное АД (систолическое АД более 160 мм рт. ст.), хроническая почечная недостаточность (ХПН) с креатинином более 1,5 мг/дл, сахарный диабет, а также, по результатам исследования ALLHAT, принадлежность к негроидной расе и женский пол [2–6].

К сожалению, в настоящее время распространенность РАГ возрастает во всем мире, что связано с понижением целевых уровней артериального давления, увеличением продолжительности жизни населения, более частой заболеваемостью сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, синдромом обструктивного апноэ во сне и со многими другими причинами [7]. Все больше больных имеют коморбидные состояния, что требует сложных схем лечения с использованием

«неантигипертензивных» препаратов, снижающих эффективность гипотензивных средств. В связи с этим разработка дифференцированного подхода к лечению больных РАГ является актуальной проблемой.

Цель исследования. Изучить антигипертензивную, органопротективную эффективность на фоне многокомпонентной терапии иАПФ (или сартан) + амлодипин + индапамид + β -блокатор (и/или антагонист альдостерона) в процессе шестимесячной терапии у больных РАГ.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 23 больных РАГ II–III степени АГ (ESH/ESC, 2018), мужского и женского пола. Средний возраст больных резистентной АГ составил $57,69 \pm 10,48$ лет, средняя длительность заболевания – $8,65 \pm 5,28$ лет.

Больным назначалась фиксированная комбинированная терапия периндоприл/индапамид/амлодипин в среднесуточной дозе $7,86 \pm 2,5/2,12 \pm 0,59/8,04 \pm 2,5$ мг/сут или нефиксированная комбинированная терапия вальсартаном, индапамидом и амлодипином в среднесуточной дозе 160 ± 0 мг/сут, $2,12 \pm 0,59$ мг/сут и $8,04 \pm 2,5$ мг/сут соответственно. При недостижении целевых уровней АД к терапии добавляли небиволол в среднесуточной дозе $5,5 \pm 2,8$ мг/сут и/или спиронолактон в среднесуточной дозе 25 ± 0 мг/сут. Дозы препаратов титровались постепенно каждые 2 недели до достижения целевых значений САД (<140 мм рт. ст.) и ДАД (<90 мм рт. ст.), либо снижения АД среднего (АДср) на 10% и более.

ЭхоКГ исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах [8] на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивалась с использованием М-режима ЭхоКГ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определялась на основании расчета ММЛЖ и ее индексированной к площади поверхности тела величине – индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За уровень ГЛЖ принимался у мужчин критерий ИММЛЖ > 115 г/м², у женщин > 95 г/м². Толщину комплекса интима/медиа (КИМ) общей сонной артерии оценивали методом дуплексного сканирования на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия). Биохимические анализы (липиды, сахар, мочевая кислота, креатинин, микроальбуминурия (МАУ)) проводили на автоанализаторе «DAYTONA». Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле EPI [9].

Обследование проводилось до и после лечения. Длительность терапии составила 24 недели. Четырехкомпонентную терапию получали 18 (78,3%) больных, пятикомпонентную терапию 5 (21,7%) больных.

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 значимым считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования. В группе больных резистентной АГ ($n=23$) выявлена АГ II степени выявлено у 9 (39,1%), АГ III степени – у 14 (60,9%) пациентов (табл. 1). У 23 (100%) больных диагностирована ГЛЖ, у 18 больных (78,3%) было выявлено увеличение толщины КИМ сонной артерии $>0,9$ мм. Индекс массы тела (ИМТ) составил $32,04 \pm 4,26$ кг/м², дислипидемия выявлена у 23 (100%) больных, МАУ >30 мг/л у 6 (26,1%) больных, что в целом указывало на высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у обследованных больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ($n=23$)

Показатели	Общая группа ($n=23$)
Возраст (лет)	$57,69 \pm 10,48$
Длит. АГ (лет)	$8,65 \pm 5,28$
АГ: II степени	9 (39,1%)
III степени	14 (60,9%)
ИМТ (кг/м ²)	$32,04 \pm 4,26$
ГЛЖ, %	23 (100%)
КИМ сон.арт. ($>0,9$ мм)	18 (78,3%)
Дислипидемия	23 (100%)
МАУ > 30 мг/л	6 (26,1%)

Многокомпонентная терапия в целом характеризовалась удовлетворительной клинической эффективностью и переносимостью. Целевые значения САД были достигнуты у 21 (91,3%) больного, ДАД – у 21 (91,3%). К концу 24-недельной терапии степень снижения САД составила $27,65 \pm 7,55\%$, ДАД – $22,71 \pm 8,09\%$ (табл. 2).

Таблица 2

Динамика офисных значений АД у больных РАГ в процессе шестимесячной комбинированной терапии

Параметры	Общая группа ($n=23$)		
	До лечения	P	После лечения
САД	$178,70 \pm 15,17$	0,000	$125,4 \pm 6,89$
ДАД	$102,61 \pm 9,15$	0,000	$78,17 \pm 5,74$
АДср.	$127,93 \pm 8,39$	0,000	$93,92 \pm 5,21$
Δ САД (%)			$-27,65 \pm 7,55$
Δ ДАД (%)			$-22,71 \pm 8,09$
Целев.САД			21 (91,3%)
Целев.ДАД			21 (91,3%)

Примечание: P достоверность внутри группы до и после лечения.

На фоне многокомпонентной комбинированной терапии индапамидом, амлодипином и блокатором РААС, с включением β -блокатора и/или антагониста альдостерона верошпирона, отмечалась положительная динамика со стороны морфофункциональных параметров центральной гемодинамики (табл. 3). Следует отметить, что регресс ГЛЖ был обусловлен уменьшением тол-



щины как МЖП, так и ЗСЛЖ. ММЛЖ снизилась от $320,76 \pm 65,63$ г на исходе до $263,75 \pm 67,77$ г к концу исследования ($p < 0,005$). При этом динамика ИММЛЖ была следующей: от $156,70 \pm 29,01$ г/м² на исходе до $130,59 \pm 31,1$ г/м² к концу наблюдения ($p < 0,05$), а степень ее снижения составила – $15,78 \pm 18,74$ %. Значительное снижение ММЛЖ в процессе проводимой терапии ассоциировалось с уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ, в частности, отмечено достоверное нарастание индекса КДО/ММЛЖ: до лечения – $0,50 \pm 0,10$ мл/г, после лечения – $0,56 \pm 0,07$ мл/г ($p < 0,05$). Антиремоделирующие эффекты терапии привели к уменьшению количества больных с ГЛЖ, составив на началь-

ном этапе 23 (100%) против 19 (82,6%) больных в конце терапии, т.е. в целом по группе процент больных с ГЛЖ уменьшился на 17,4%.

В процессе терапии была отмечена тенденция к хорошей вазопротекции и нефропротекции, в частности толщина КИМ уменьшилась с $1,12 \pm 0,24$ мм на исходе до $1,01 \pm 0,20$ мм в динамике ($p > 0,05$); уровень МАУ понизился от $24,85 \pm 26,16$ мг/л на исходе до $16,62 \pm 19,98$ мг/л в динамике ($p > 0,05$) (табл. 3); креатинин уменьшился с $103,83 \pm 27,85$ мкмоль/л на исходе до $93,35 \pm 19,18$ мкмоль/л в динамике ($p > 0,05$); СКФ повысилась с $67,73 \pm 16,75$ мл/мин/1,73 м² на исходе до $71,99 \pm 14,66$ мл/мин/1,73 м² в динамике ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблица 3

Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне шестимесячной комбинированной терапии у больных РАГ (n=23)

Параметры	До лечения	P	После лечения
ТМЖП (см)	$1,24 \pm 0,16$	=0,015	$1,12 \pm 0,16$
ТЗСЛЖ (см)	$1,03 \pm 0,14$	=0,033	$0,96 \pm 0,06$
КДО/ММЛЖ (мл/г)	$0,50 \pm 0,10$	=0,023	$0,56 \pm 0,07$
КДР (см)	$5,69 \pm 0,55$	НД	$5,42 \pm 0,69$
КСР (см)	$3,59 \pm 0,50$	НД	$3,49 \pm 0,43$
ФВ (%)	$66,24 \pm 6,31$	НД	$63,86 \pm 7,02$
РЕ/РА	$0,85 \pm 0,34$	НД	$0,91 \pm 0,25$
ФИР (мсек)	$0,119 \pm 0,02$	НД	$0,113 \pm 0,02$
ФИН (мсек)	$0,109 \pm 0,02$	=0,097	$0,099 \pm 0,02$
ММЛЖ (г)	$320,76 \pm 65,63$	=0,006	$263,75 \pm 67,77$
ИММЛЖ (г/м ²)	$156,70 \pm 29,01$	=0,005	$130,59 \pm 31,1$
КИМ (мм)	$1,12 \pm 0,24$	=0,098	$1,01 \pm 0,20$
МАУ (мг/л)	$24,85 \pm 26,16$	НД	$16,62 \pm 19,98$
$\Delta\%$ ИММЛЖ			- $15,78 \pm 18,74$
$\Delta\%$ МАУ			- $20,19 \pm 63,95$

Примечание: P – достоверность внутри группы до и после лечения.

Анализ биохимических показателей выявил значимое влияние многокомпонентной комбинированной терапии на липидный спектр у пациентов РАГ, в частности, показатель ОХС снизился, составив до лечения $229,91 \pm 38,31$ мг/дл, после лечения – $189,48 \pm 31,57$ мг/дл ($p < 0,001$) (табл. 4), причем в большей степе-

ни за счет уровня ХС ЛПНП – самой атерогенной фракции липидного спектра крови: до лечения – $145,65 \pm 38,47$ мг/дл, после лечения – $114,35 \pm 31,86$ мг/дл ($p < 0,005$). Другие показатели метаболического профиля, такие как сахар, креатинин и мочевая кислота крови в процессе терапии достоверно не изменялись.

Таблица 4

Динамика биохимических показателей на фоне шестимесячной комбинированной терапии у больных РАГ (n=23)

Показатели	До лечения	P	После лечения
Сахар, ммоль/л	$5,88 \pm 1,14$	НД	$5,72 \pm 1,05$
Креатинин, мкмоль/л	$103,83 \pm 27,85$	НД	$93,35 \pm 19,18$
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$67,73 \pm 16,75$	НД	$71,99 \pm 14,66$
Мочевая кислота, мг/дл	$6,72 \pm 1,64$	НД	$6,39 \pm 1,57$
ОХС, мг/дл	$229,91 \pm 38,31$	=0,000	$189,48 \pm 31,57$
ТГ, мг/дл	$176,09 \pm 60,24$	НД	$177,91 \pm 94,02$
ХС ЛПНП, мг/дл	$154,65 \pm 38,47$	=0,004	$114,35 \pm 31,86$
ХС ЛПВП, мг/дл	$46,78 \pm 14,58$	НД	$42,35 \pm 8,46$
ИА	$4,35 \pm 0,90$	НД	$3,85 \pm 1,31$

Примечание: P – достоверность внутри группы до и после лечения.

Обсуждение. Распространенность РАГ составляет 5–50% от общего количества случаев АГ [10]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений напрямую связан со степенью повышения АД [11]. Об истинной распространенности РАГ трудно судить, что связано, в первую очередь с диагностическими критериями РАГ, в которых заложены элементы субъективности и нестандартности [7]. Тем не менее, необходимость получения данных о распространенности РАГ как в популяции, так и в отдельных группах больных очевидна, так как идентификация этой категории больных даст возможность определить причины рефрактерности и разработать этиологические и/или патогенетические подходы к лечению. Например, в 1980-х годах Г.Г. Арабидзе предпринимал довольно успешные попытки преодолеть рефрактерность к лечению путем использования внутривенных инфузий протагландина E₂ [12].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении АГ, ряд проблем, связанных с осложнениями и терапией этого заболевания, остается нерешенным. Одной из основных проблем АГ является поражение органов и систем организма, что определяется уровнем повышения АД, избирательностью фармакотерапии, вариабельностью АД. Плохой контроль АД, развитие органных поражений и сердечно-сосудистой патологии определяют значительную частоту высокого и очень высокого риска ССО, требующих современных высокоэффективных методов фармакотерапии [13].

Так, при оценке факторов риска у больных РАГ в нашем исследовании дислипидемия выявлена у 100% больных, курильщиков было 48,9% больных, ожирение диагностировано у 58,2% (в основном I и II степень избыточной массы тела, где ИМТ составил $32,04 \pm 4,26$ кг/м²). Субклиническое поражение органов-мишеней выявлено в виде ГЛЖ в 100% случаев, МАУ в 26,1% случаев, утолщения КИМ сонной артерии у 78,3% больных. Наличие ИБС с ФК I–II, как ассоциированного клинического состояния, выявлено у 58,6% больных, СД 2 типа у 28,4% больных. Все это определяло высокий и очень высокий риск развития ССО в обследуемой группе больных.

Применение многокомпонентной комбинированной терапии в группе больных РАГ характеризуется хорошей антигипертензивной эффективностью с достижением целевых значений САД и ДАД. Изученный режим терапии способствует хорошей органопротекции, вызывая регресс ГЛЖ, влияя на процессы сосудистого ремоделирования с тенденцией к уменьшению толщины КИМ общей сонной артерии. Кроме того, отмечена тенденция к хорошей нефропротекции, выражающаяся снижением уровня МАУ, креатинина сыворотки крови, повышением расчетной скорости клубочковой фильтрации, что приводит к снижению ста-

дии ХБП у больных РАГ. Наше исследование было лимитировано количеством больных. Вероятно в дальнейшем с включением большего количества пациентов выявленная тенденция хорошей вазопротекции и нефропротекции достигнет достоверности.

Немаловажно влияние антигипертензивной терапии на метаболический профиль пациентов. Следует отметить значительное положительное влияние изученного режима терапии на липидный спектр крови, сочетающийся с метаболической нейтральностью в отношении глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Возможно не только прямое влияние гиполипидемической терапии, обязательно назначаемой больным с высоким и очень высоким риском ССО, повлияло на улучшение липидного профиля пациентов, но и не исключается синергитический эффект статинов и антигипертензивных препаратов в улучшении показателей липидного спектра.

Несмотря на столь положительную эффективность многокомпонентной комбинированной терапии 2 больных (8,69%) не достигли целевого уровня АД на фоне 24-недельной комбинированной терапии. При анализе группы резистентных к такой комбинации больных АД выявлено выраженное поражение органов-мишеней. Возможно, требуется более длительная терапия и контроль АД у такой группы больных. Кроме того, у лиц недостигших целевого уровня АД, была отмечена исходно высокая степень АГ, повышенный ИМТ, а также эти пациенты не соблюдали малосолевою диету.

Результаты нашего исследования указывают на необходимость дифференцированного подхода к лечению больных РАГ с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском с учетом поражения органов-мишеней и факторов риска, а также обоснованность многокомпонентной терапии больных РАГ для достижения основных целей антигипертензивной терапии – хорошего контроля уровня АД, органопротекции и улучшения качества и прогноза жизни больных.

Заключение. Таким образом, многокомпонентная терапия с включением индапамида, амлодипина блокатора РААС, при необходимости с добавлением небиволола и/или спироноактона, отличается высокой антигипертензивной эффективностью, выраженностью органопротекции, метаболической нейтральностью с положительным влиянием на липидный спектр крови, хорошей переносимостью, что в целом характеризует данный режим терапии как наиболее оптимальный и эффективный в снижении риска ССО у большинства обследуемых больных РАГ.

При этом важнейшими факторами, влияющими на эффективность лечения АГ, остаются коррекция образа жизни пациента и приверженность к терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018 – doi/10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Pimenta E. Update on diagnosis and treatment of resistant hypertension// *Iran. J. Kidney Dis.* 2011. V. 5. P. 215–227.
3. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipin or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients// *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 2417–2428.
4. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial// *JAMA.* 2003. V. 290. P.2805–2816.
5. Holecki M., Dulawa J., Chulek J. Resistant hypertension in visceral obesity// *Eur. J. Intern. Med.* 2012. V. 23. P. 643–648.
6. Bramalage P., Pittrow D., Witchen H.U. et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled // *Am. J. Hypertens.* 2004. V. 17. P. 904–910.
7. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. Москва. 2014. Стр. 254.
8. Sahn D.J., Demaria A., Kisslo J. et al. Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiography Results of a survey of echocardiographic measurements // *Circulation.*–1987.. –Vol. 58.- P. 1072–1082.
9. Levey A.S., Stevens L.A. Schmid CH, et al. For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann Intern Med.* 2009. Vol. 150. P/ 604–612.
10. Kaplan N.M. Resistant Hypertension // *J. Hypertens.* 2005. V. 23. P. 1441–1444.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, ВНОК. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии, 2010; 3: 5–26.
12. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Варакин Ю.Я. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Метод. рек. М., 1997. С. 97.
13. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertension.*– 2007.-v. 25. – P. 1105–1187.

О РОЛИ ЦИТОНЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

САЛИМОВА Н.Р., АБДУЛЛАЕВА С.Я., НИКИШИН А.Г., ПИРНАЗАРОВ М.М.,
ЯКУББЕКОВ Н.Т., ХАСАНОВА Н.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», лаборатория острого инфаркта миокарда. г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

КАРДИОХИРУРГИЯДА ЖАРРОҲЛИК АМАЛИЁТИДАН КЕЙИНГИ МИЯ ФАОЛИЯТИ БУЗИЛИШИНИ ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИДА ЦИТОНЕЙРОПРОТЕКЦИЯНИНГ РОЛИ

Салимова Н.Р., Абдуллаева С.Я., Пирназаров М.М., Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т., Хасанова Н.М.

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

Мақолада ЮИКли беморларда аорто-коронар шунтлашдан кейинги жарроҳлик амалиётдан сўнг, хавотир-тушкунлик ҳолатлари ва когнитив ўзгаришлар кўринишидаги миЯ фаолияти бузилишига 20 мл/суткада дозадаги церебролизиннинг таъсири ўрганилди. Бунда эрта ва кеч жарроҳлик амалиётдан кейинги даврда хавотир, тушкунлик ва когнитив етишмовчиликларга нисбатан церебролизиннинг ишончли даволаш ва профилактика самараси исботланди.

Калит сўзлар: церебролизиннинг таъсири, миЯ фаолияти бузилиши, даврда хавотир, тушкунлик ва когнитив етишмовчиликлар.

SUMMARY

ON THE ROLE OF CYTO-NEUROPROTECTION IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF POSTOPERATIVE CEREBRAL DYSFUNCTION IN CARDIAC SURGERY

Salimova N.R., Abdullaeva S.Ya., Pirnazarov M.M., Nikishin A.G., Yakubbekov N.T., Hasanova N.M.

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

The article examines the effect of cerebrolysin at a dose of 20 ml / day in patients with coronary artery disease with postoperative brain dysfunction in the form of cognitive and psychopathological disorders of the anxiety-depressive circle after surgery for aorto-coronary bypass surgery. Proven therapeutic and prophylactic efficacy of Cerebrolysin in relation to anxiety, depression and cognitive deficit in both the early and late postoperative period with the prevention of distant neuropsychiatric disorders has been proven.

Key words: the effect of cerebrolysin, brain dysfunction, anxiety-depressive, depression and cognitive deficit, neuropsychiatric disorders.

РЕЗЮМЕ

О РОЛИ ЦИТОНЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

Салимова Н.Р., Абдуллаева С.Я., Пирназаров М.М., Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т., Хасанова Н.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», лаборатория острого инфаркта миокарда.

В статье изучено влияние церебролизина в дозе 20 мл/сутки у больных ИБС с послеоперационной мозговой дисфункцией в виде когнитивных и психопатологических расстройств тревожно-депрессивного круга после операции аортокоронарного шунтирования. Доказана достоверная лечебно-профилактическая эффективность церебролизина в отношении тревоги, депрессии и когнитивного дефицита как раннего, так и позднего послеоперационного периода с профилактикой отдаленных нервно-психических расстройств.

Ключевые слова: влияние церебролизина, мозговая дисфункция, тревоги, депрессия и когнитивный дефицит, нервно-психические расстройства.

Эффективность деятельности кардиохирургических учреждений и уровень их профессионального рейтинга оценивается не только по достижению сугубо хирургических целей, но и по частоте послеоперационных осложнений, в том числе послеоперационной мозговой дисфункции

(ПОМД) [1, 3, 7]. В связи с ростом кардиохирургической активности и в силу особой прогностической значимости ПОМД в отношении качества жизни, частоты инвалидизации и смертности интерес к изучению этой проблемы будет только расти. Согласно классификации P. Shaw (1993), ослож-



нения со стороны ЦНС при операциях на сердце подразделяются на фатальное повреждение мозга, нефатальную диффузную энцефалопатию (депрессию уровня сознания, изменение поведения, эмоций, интеллектуальную дисфункцию), судорожные синдромы, офтальмологические осложнения, инсульт, повреждения спинного мозга [11]. По данным российских ученых ПОМД клинически может проявляться в виде инсульта (в 3–5%), делирия (7–12%), нарушения высших корковых функций и психоэмоциональных расстройств (10–80%), когнитивной (познавательной) дисфункции (56–69%) [1, 5, 9, 13]. По разным данным, после операции АКШ тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) развиваются в 30–54% случаев, а частота когнитивных расстройств (КР) достигает 80%. В случаях сочетания ТДР и КР их коморбидная прогностическая значимость возрастает и сопровождается значительным ухудшением социального статуса и ростом частоты инвалидизации [8, 10].

В настоящей работе была изучена эффективность цитонейропротекции церебролизином у больных ИБС в лечении и профилактике ПОМД по типу тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы. Обследованы 50 больных (средний возраст $58,5 \pm 9,5$ лет), перенесших АКШ с послеоперационными тревожно-депрессивными и когнитивными расстройствами умеренной степени выраженности. Диагностика ПОМД у больных ИБС основывалась на результатах клинического обследования пациентов (сбора анамнеза, клинического наблюдения, неврологического осмотра, нейропсихологического исследования), инструментальных методов обследования в дооперационном (транскраниальная доплерография, электроэнцефалография, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга), интраоперационном (церебральная оксиметрия, электроэнцефалография) и послеоперационном

периодах (комплексное клинико-инструментальное исследование исходя из сложившейся реальной клинической ситуации), лабораторных методов обследования в периоперационном периоде. У всех обследованных больных верифицирована дисциркуляторная энцефалопатия I или II стадий. Психодиагностические исследования и тестирование по шкале MMSE осуществлялись на 10 день, через 1 и 3 месяца после АКШ при стабильном соматическом состоянии. Исходно у всех пациентов по результатам беседы-интервью (регулярно), шкалам Спилбергера-Ханина, Цунга и MMSE диагностированы умеренные тревожно-депрессивные и когнитивные расстройства. Все больные получили базисную терапию (БТ) ИБС согласно современным стандартам. Методом случайной выборки больные были разделены на 2 группы: основную группу составили 25 больных, получавших церебролизин в дозе 20 мл внутривенно, капельно, ежедневно №10, группу сравнения – 25 больных без церебролизина на фоне базисной терапии. Критерием хорошего терапевтического эффекта считали клиническое улучшение самочувствия, настроения, памяти и внимания по результатам самооценки пациентов и беседы-интервью, а также редукцию тревоги и депрессии по использованным шкалам на более чем 50% и достоверное улучшение когнитивных функций по шкале MMSE.

Результаты. Сравнительный анализ полученных результатов показал, что в обеих группах по данным самооценки пациентов и беседы-интервью отмечалась некоторая спонтанная (условно) положительная динамика нервно-психического статуса в первую неделю наблюдения в прямой связи со степенью стабилизации соматического состояния и показателей центральной и церебральной гемодинамики. Последующий анализ полученных данных по группам и срокам наблюдения показал наличие существенных различий изучаемых показателей в основной и контрольной группах.

Таблица 1

Динамика тревожно-депрессивных расстройств у больных с ПОМД в основной и контрольной группах

Группы терапии	Частота тревожно-депрессивных расстройств – ТДР, N/%			
	Исходно	Через 10 дней	1 месяц	3 месяца
Основная N=25 БТ + церебролизин	25/100	5/25	2/8	1/4
Контрольная N=25 БТ без церебролизина	25/100	20/80	13/52	10/40

Как видно из таблицы 1, в основной группе, по сравнению с контрольной, наблюдается достоверно положительная динамика в психоэмоциональном состоянии больных, наиболее значимая (на 75%) в первые 10 дней на фоне инъекций церебролизина в дозе 20 мл в сутки ($P < 0,001$). Но и

в последующем отмечен положительный кумулятивный эффект церебролизина с регрессом ТДР у абсолютного большинства больных к 1 и 3 месяцам наблюдения и сохранением легких ТДР у 8% и 4% пациентов, соответственно ($P < 0,001$). В группе контроля также отмечалась некоторая по-

положительная динамика в нервно-психическом статусе, но вместе с тем ТДР сохранялись к 10 дню у 80% пациентов, к 1 месяцу – у 52% и к 3 месяцу

наблюдения – у 40%, что было достоверно выше, чем в основной группе ($P < 0,001$) и указывало на хронизацию психоэмоциональных расстройств.

Таблица 2

Динамика когнитивных расстройств у больных с ПОМД в основной и контрольной группах

Группы терапии	Частота когнитивных расстройств – КР, N/%			
	Исходно	Через 10 дней	1 месяц	3 месяца
Основная N=25 БТ + церебролизин	22/88	8/32	6/24	2/8
Контрольная N=25 Б БТ без церебролизина	21/84	18/72	15/60	12/48

Что касается динамики когнитивных расстройств в исследуемых группах, то в основной группе под влиянием церебролизина отмечена положительная динамика в восстановлении интеллектуальных функций после операции АКШ (табл. 2): частота регистрации КР уменьшилась через 10 дней на 53%, к 1 месяцу – на 64% и к 3 месяцу – на 80% по сравнению с исходными показателями ($P < 0,001$). По сравнению с группой контроля регресс КР в основной группе был также достоверно значительнее, причем без формирования стойких КР в отдаленном послеоперационном периоде ($P < 0,001$). В то же время в группе контроля отмечено сохранение отсроченных, т.е. достаточно стойких, когнитивных расстройств. Как известно, отсроченные когнитивные и психо-эмоциональные расстройства являются прогностически неблагоприятными в отношении влияния на все показатели качества жизни, интеллектуальный потенциал, конечную оценку эффективности результатов операции АКШ, а также послеоперационную социализацию пациентов [3, 6]. Поэтому коррекция ТДР и КР после АКШ должна быть не менее активной, чем до операции. А также контроль за нервно-психическим статусом пациентов должен быть более активным, чем до хирургического вмешательства [1, 9]. Это связано с тем, что многие пациенты на подсознательном уровне рассматривают любое оперативное вмешательство как «последний и решающий шаг», после которого проблемы со здоровьем разрешаются кардинально и обязательно должно быть лучше. Риски, связанные с операцией, будут существовать всегда и поэтому эти риски должны просчитываться и в доступной форме разъясняться пациентам [10, 11]. Для пациента не должны стать откровением необходимость в дальнейшей послеоперационной перманентной или, по показаниям, целевой фармакотерапии, возможности дестабилизации клинического состояния. Если больной психологически не подготовлен к этому, то наступает естественный крах иллюзий, стресс и тяжелая психологическая дезадаптация с формированием стойкой, зачастую резистентной к терапии тревоги, депрессии, кардиофобии с паническими атаками, ипохондрией на фоне вегетативной неустойчивости и связанных с ними

колебаний центральной и церебральной гемодинамики, прогрессированием дисциркуляторной энцефалопатии. Современные представления о механизмах развития ПОМД позволили выделить два основных направления патогенетической профилактики и терапии послеоперационных нервно-психических расстройств: улучшение перфузии ткани мозга и цитонейропротекция [7, 8, 9, 14]. В целом же защита головного мозга (сосудистая, метаболическая) и профилактика ПОМД в кардиохирургической практике включают использование кардионеврологических, хирургических, перфузиологических, анестезиологических, психокоррекционных методов [1, 2, 4]. В качестве препарата для цитонейропротекции с хорошей доказательной базой в настоящей работе использован церебролизин, который широко и давно используется в реальной клинической практике благодаря наличию мощного нейропротективного потенциала (PKI: CERELYSE, ECOMPASS, CARS, CASTA и др.) [15]. В частности доказано, что церебролизин защищает нейроны и ткани мозга от ишемического или иного повреждающего воздействия, предотвращает гибель нейронов и повышает их выживаемость в условиях гипоксии/ишемии, усиливает активность естественных факторов нейронального роста и дифференциации, улучшает синтез внутриклеточных нейропептидов, положительно влияет на синаптогенез и синаптическую связь между нейронами, максимально оптимизируя нейрометаболизм [8, 9, 10]. Результаты настоящей работы согласуются с данными литературы: при назначении больным ИБС после АКШ церебролизина в дозе 20 мл/сутки в течении 10 дней была выявлена достоверная положительная динамика течения ПОМД с быстрым во времени регрессом тревожно-депрессивных расстройств и улучшением познавательной (когнитивной) деятельности, а также наличием кумулятивного профилактического эффекта ранней цитонейропротекции церебролизинном в отношении как прогрессирования, так и регистрации новых случаев нарушений высшей нервной деятельности в течении 3 месяцев после операции. Ряд авторов, как и наше исследование, также выявил, что при осуществлении цитонейропротекции в периоперационном периоде отмечен



более быстрый и благоприятный выход из наркоза, сокращение сроков пребывания в реанимационном отделении, достоверно более быстрая редукция общемозговых симптомов и когнитивных нарушений с улучшением качества послеоперационного периода жизни, уменьшение сроков нетрудоспособности [12, 13, 16, 17].

Выводы. Таким образом, у больных ИБС после АКШ с наличием ПОМД по типу тревожно-депрессивных и когнитивных расстройств церебролизин в дозе 20 мл/сутки, использованный в раннем послеоперационном периоде, оказывал достоверно

положительное влияние на динамику психологического состояния и интеллектуальный потенциал пациентов. При этом отмечался достоверный регресс тревоги, депрессии, уменьшалась степень когнитивного дефицита. Тем самым в динамике 3-х месячного наблюдения удалось предупредить формирование прогностически неблагоприятных стойких отсроченных психо-эмоциональных и когнитивных расстройств и, соответственно, регистрации новых случаев нарушений высшей нервной деятельности после АКШ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А. Когнитивные нарушения у кардиохирургических больных: неврологические корреляты, подходы к диагностике и клиническое значение / Л.А. Бокерия [и др.] // Креатив. кардиология. – 2007. – № 1–2. – С. 231–242.
2. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. / Рук-во по цереброваскулярным заболеваниям. (Пер. с англ.) – М., 1999. – 677 с.
3. Евтушенко С.К. Введение в кардионеврологию. Нейронауки теоретичні та клінічніаспекти. 2005;1:88–94
4. Клигуненко Е.Н., Дзяк Л.А., Площенко Ю.А. и др. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии (методические рекомендации) / Е.Н. Клигуненко, Л.А. Дзяк, Ю.А. Площенко, Е.А. Емельянова, О.А. Зозуля.— Днепропетровск, 2008.— С.55
5. Кренкель Г.Л. Структура и динамика психических расстройств у больных в дооперационном и раннем послеоперационном периодах при операциях на сердце / Г.Л. Кренкель // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 10. – С. 18–25.].
6. Лоенко В.Б. Принципы защиты пациентов от внекардиальных осложнений при операциях на сердце и сосудах / В.Б. Лоенко [и др.] // Бюл. Сиб. медицины. – 2010. – № 1. – С. 103–112.
7. Мозалев А.С. Мозговой кровоток и когнитивные расстройства при операциях на сердце: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Мозалев. – М., 2009. – С. 20 с.
8. Салимова Н.Р., Пирназаров М.М., Никишин А.Г., Абдуллаева С.Я., Якуббеков Н.Т., Хасанова Н.М. Послеоперационная мозговая дисфункция в кардиохирургии: вопросы диагностики, клиники, лечения, прогнозирования. Кардиология Узбекистана. 2018. №4 – С. 67–73
9. Гераскина Л.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012;2: – С. 4–8.
10. Цыган Н.В. Алгоритм комплексной оценки состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган // Воен.-мед. журн. – 2012. – Т. 333, №6. – С. 42–46.
11. Цыган Н.В. Мозговая дисфункция после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334, № 11. – С. 30–35.
12. Цыган Н.В. Патогенетические варианты повреждения головного мозга и фармакологическая церебропротекция на модели состояния головного мозга при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения / Н.В. Цыган, А.П. Трашков // Воен.-мед. журн. – 2014. – № 10. – С. 34–45.
13. Шевченко Ю.Л. Прогнозирование в кардиохирургии / Ю.Л. Шевченко, Н.Н. Шихвердиев, А.В. Оточкин. – СПб.: Питер Пабблишинг, 1998. – 208 с.
14. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E. et al. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials / F. Bilotta, A.W. Gelb, E. Stazi, L. Titi, F.P. Paoloni, G. Rosa / British Journal of Anaesthesia. – 2013. – № 110 (S1).— P. 113–120
15. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., et al. Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators (2012) Cerebrolysin in inpatients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke, 43(3):630–6.
16. Rasmussen L.S. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention / L.S. Rasmussen // Best Prac. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2006. – Vol. 20, № 2. – P. 315–330.
17. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C. et al. (2013) Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med, 369(14): 1306–16.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХКАМЕРНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ В АСПЕКТЕ ДИНАМИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ЗУФАРОВ М.М., БАБАДЖАНОВ С.А., ИМ В.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова». г. Ташкент, Узбекистан.

ХУЛОСА

ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ ДИНАМИКАСИ АСПЕКТИДА ИККИ КАМЕРАЛИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯНИНГ СОЛИШТИРУВ НАТИЖАЛАРИ

Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Им В.М.

«Академик В.Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий амалий тиббиёт маркази». Тошкент, Узбекистан.

Икки камерали электрокардиостимуляциянинг яқин ва узоқ натижалари QRS комплекси ва эхокардиографик параметрлари динамикасига қараб тахлили қилинди.

Тадқиқотда 2016–2018 йилларда «Академик В.Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий амалий тиббиёт марказининг» рентген-эндоваскуляр хирургия ва юрак аритмия бўлимида брадисистолик аритмияли икки камерали электрокардиостимулятор имплантациясининг кечирган 117 бемор қатнашди.

Жами 117 бемор операция қилинди, шундан 52 (44,5%) 25 дан 81 ёнгача бўлган эркаклар (ўртача $58,2 \pm 14,5$ ёш) ва 65 (55,5%) аёлдир 20 ёшдан 76 ёшгача (ўртача $54,6 \pm 18,7$ ёш). Операция қилинган беморларнинг ўртача ёши $56,4 \pm 17,6$ ёшни тақил этди. Юрак ўнг қоринчасида электродни имплантацияси жойига асосланиб, беморлар икки гуруҳга бўлинди. I гуруҳ юрак қоринчалараро тўсиғи (ЮҚТ) учдан бирининг ўртасига қоринча электродни жойлаштирилган беморларни ташкил этди – 56 бемор (47,8%). II гуруҳ юрак ўнг қоринчасининг чўққисига (апикал) жойлаштирилган қоринча электродни 61 бемор (52,2%) ташкил этди. Беморларнинг ўртача кузатув $13 \pm 1,4$ ойни (12 ойдан 15 ойгача) ташкил қилди.

Операциядан аввал гуруҳлардаги беморларда QRS комплексининг ўртача давомийлиги деярли фарқ қилмади ва I гуруҳда $80,9 \pm 7,4$ ms, II гуруҳда эса $81,8 \pm 8,1$ msни ташкил этди. Қоринча электродининг имплантациясидан сўнг дархол QRS комплексининг давомийлиги I гуруҳда $115,4 \pm 14,6$ ms, II гуруҳда – $148,7 \pm 11,4$ ms. I ва II гуруҳдаги QRS комплексининг кенлиги юрак электрик диссинхрония мавжудлигини кўрсатди. Операциядан 12 ой ўтгач, апикал стимуляцияли гуруҳдаги беморларда чап қоринча бўшлигининг катталиги ЮҚТ стимуляцияли гуруҳга қараганда анча катта эди. Шундай қилиб II гуруҳдаги чап қоринчанинги ўртача даражаси 17,2% га ($124,6 \pm 23,1$ мл билан солиштирилганда $150,6 \pm 21,2$ мл; $p < 0,05$), сўнг диастолик хажми параметри бўйича – 10,3% га юқори ($62,6 \pm 18,7$ мл билан солиштирилганда $69,8 \pm 18,5$ мл; $p < 0,05$). Шу билан бирга апикал стимуляцияли гуруҳдаги беморлар билан солиштирилганда ўртача чап қоринчанинги қисқариш фаолияти $56,8 \pm 6,4\%$ га нисбатан 10,5% га камроқлиги – $50,8 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$) аниқланди.

Калим сўзлар: юрак ишемик касаллиги, кардиостимуляция, юрак етишмовчилиги, диссинхрония, атри-вентрикуляр блок, синус тугуни сустлиги.

SUMMARY

COMPARATIVE RESULTS OF DUAL CHAMBER PACING IN ASPECT OF HEART FAILURE DYNAMICS

Zufarov M.M., Babadjanov S.A., Im V.M.

«Academician V. Vakhidov's Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery» SI. Tashkent, Uzbekistan

Conduct a summary analysis of the results of the near and remote period after dual chamber pacemaker implantation according to QRS complex duration and echocardiographic data.

The study included 117 patients with cardiac dual chamber pacemakers operated in Academician V. Vakhidov's RSPMCS» SI in 2016–2018. Of the 117 patients – 52 were males (44,5%), and 65 were females (55,5%). The average age of all patients was $56,4 \pm 17,6$ years. The average follow-up was $13 \pm 1,4$ months (12 to 15 months).

The analysis was performed in 2 groups: the 1st group – 56 patients (47,8%): interventricular septal pacing and the 2nd group – 61 (52,2%): apical pacing or right ventricle.

Before operation QRS complex was $80,9 \pm 7,4$ ms in the 1st group and $81,8 \pm 8,1$ ms the 2nd group. In early postoperative period QRS complex was $115,4 \pm 14,6$ ms in the 1st group and $148,7 \pm 11,4$ ms the 2nd group. That shown electrical dyssynchronia in myocardium. After 12 months in patients with apical pacing left ventricle



(LV) volume was larger than with septal pacing. End diastolic volume of LV in the 2nd group was higher in 17,2% ($150,6 \pm 21,2$ ml vs $124,6 \pm 23,1$ ml, $p < 0,05$). Ejection fraction of LV in the group with apical pacing was in 10,5% less ($50,8 \pm 6,6\%$ vs $56,8 \pm 6,4\%$, $p < 0,05$).

Key words: ischemic heart disease, pacing, heart failure, dissynchronia, atrioventricular block, sick sinus syndrome.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХКАМЕРНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ В АСПЕКТЕ ДИНАМИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Им В.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова». г. Ташкент. Узбекистан.

Проанализированы результаты ближайшего и отдаленного после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора в зависимости от динамики комплекса QRS и данных эхокардиографии.

В исследование включено 117 пациентов с брадисистолическими формами нарушений ритма сердца и проводимости, которым в период с 2016 по 2018 год в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии и нарушений ритма сердца ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова» выполнена первичная имплантация двухкамерного ЭКС. Всего было прооперировано 117 пациентов, из которых – 52 (44,5%) мужчины в возрасте от 25 до 81 лет (средний возраст – $58,2 \pm 14,5$ лет) и 65 (55,5%) – женщины в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст – $54,6 \pm 18,7$ лет). Средний возраст оперированных больных составил $56,4 \pm 17,6$ лет. В зависимости от места имплантации правожелудочкового (ПЖ) электрода, пациенты были распределены на две группы. В группу I вошли пациенты, которым желудочковый электрод был имплантирован в среднюю треть межжелудочковой перегородки (МЖП): – 56 (47,8% человек). Группу II составили пациенты, которым желудочковый электрод был имплантирован в верхушку правого желудочка (ВПЖ) – 61 (52,2% человек). Средний срок наблюдения за пациентами составил $13 \pm 1,4$ месяцев (от 12 до 15 месяцев).

До операции средняя длительность собственного QRS-комплекса в группах значительно не различалась и составляла $80,9 \pm 7,4$ мс в I группе и $81,8 \pm 8,1$ мс во II группе. Сразу после имплантации желудочкового электрода в I группе продолжительность комплекса QRS составила $115,4 \pm 14,6$ мс, во II группе – $148,7 \pm 11,4$ мс. Ширина комплекса QRS и в I и во II группе свидетельствует о наличии электрической диссинхронии. Через 12 месяцев после операции в группе больных с апикальной стимуляцией размеры полости левого желудочка (ЛЖ) были достоверно больше, чем в группе со стимуляцией МЖП. Так, среднее значение КДО ЛЖ во II группе выше на 17,2% ($150,6 \pm 21,2$ мл по сравнению с $124,6 \pm 23,1$ мл; $p < 0,05$), КСО ЛЖ – на 10,3% ($69,8 \pm 18,5$ мл по сравнению с $62,6 \pm 18,7$ мл; $p < 0,05$). В то же время среднее значение фракции выброса ЛЖ в группе с апикальной стимуляцией было на 10,5% меньше – $50,8 \pm 6,6\%$ по сравнению $56,8 \pm 6,4\%$ ($p < 0,05$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кардиостимуляция, сердечная недостаточность, диссинхрония, атриовентрикулярный блок, синдром слабости синусового узла.

Введение. Нарушения ритма сердца ассоциированы со значительной частотой заболеваемости и смертности. [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый третий человек, страдающий сердечно-сосудистыми заболеваниями, страдает аритмиями [1, 2]. Электрокардиостимуляция (ЭКС) является эффективным методом лечения брадиаритмий, возникших вследствие нарушения атриовентрикулярного проведения и синдрома слабости синусового узла (СССУ) [3–6]. Одной из ключевых проблем является то, что сама правожелудочковая стимуляция из области верхушки может приводить к возникновению и/или усугублять течение сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и т.д. [7–12]. Область верхушки правого желудочка (ВПЖ) является наиболее удобным местом позиционирования желудочкового электрода, что объясняется простотой имплантации, безопасностью данной методики, а также стабильностью положения электрода [13–15].

Для оптимальной насосной функции левого желудочка необходима определенная последовательность прохождения возбуждения по проводящей системе сердца и миокарду. Волна деполяризации распространяется из предсердий в АВ-узел, затем в систему Гиса-Пуркинье, результатом чего на ЭКГ является узкий QRS-комплекс шириной менее 100 мс [16, 17]. При электростимуляции из верхушки правого желудочка изменяется последовательность и замедляется скорость распространения электрического импульса через кардиомиоциты, при этом самыми последними возбуждаются базальные сегменты левого желудочка (ЛЖ) [18], что приводит к появлению широкого QRS-комплекса на ЭКГ по типу полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с широким комплексом QRS [19]. Это приводит к нарастающей желудочковой диссинхронии [20–27]. Нефизиологичная электрическая и механическая активация при стимуляции ВПЖ приводит к снижению ударного объема ЛЖ [19].

В проведенных исследованиях предполагалась связь между длительной апикальной стимуляцией и ее отрицательным влиянием на структуру и функцию сердца, повышение риска ФП, СН и смерти [10, 18, 19]. Согласно полученным данным, частая ПЖ стимуляция приводила к увеличению риска развития или прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) и сердечной недостаточности (СН) [19].

С целью имитации более физиологического проведения импульса был проведен ряд исследований альтернативных точек стимуляции ПЖ, таких как межжелудочковая перегородка (МЖП), выходной тракт правого желудочка (ВТПЖ), парасимпатическая стимуляция [16, 19, 20, 30, 31–34].

Системный обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по сравнению стимуляции ВПЖ и неапикальной ПЖ стимуляции был опубликован в 2012 году [28]. Было проанализировано 14 исследований, включивших в себя 754 пациента. НАПЖ стимуляция была ассоциирована с более благоприятными результатами и более высокой ФВ в конце наблюдений.

Несмотря на то, что с тех пор было проведено множество исследований по сравнению апикальной и неапикальной ПЖ стимуляции, не было получено четких данных, определяющих наиболее совершенную позицию для фиксации стимулирующего ПЖ электрода.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 117 пациентов с брадисистолическими формами нарушений ритма сердца и проводимости, которым в период с 2016 по 2018 год в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии и нарушений ритма сердца ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр имени академика В.Вахидова» выполнена первичная имплантация двухкамерного ЭКС. Всего было прооперировано 117 пациентов, из которых 52 (44,5%) мужчины в возрасте от 25 до 81 лет (средний возраст – $58,2 \pm 14,5$ лет) и 65 (55,5%) женщин в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст – $54,6 \pm 18,7$ лет). Средний возраст оперированных больных составил $56,4 \pm 17,6$ лет. Средний срок наблюдения за пациентами составил $13 \pm 1,4$ месяцев (от 12 до 15 месяцев). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Основными показаниями для имплантации постоянного ЭКС являлись атриовентрикулярная (АВ) блокада высоких градаций (АВ-блокада 3 степени, АВ-блокада 2 степени 2 тип по Мобитцу) – 53 (45,2%) больных и синдром слабости синусового узла (СССУ) – 64 (54,7%) больных.

В исследование были включены пациенты с имплантированными двухкамерными ЭКС. Все пациенты имели показания к имплантации постоянных ЭКС в соответствии с существующими рекомендациями EHRA/ESC 2013 г. I и II а класса [52].

Диагноз основного заболевания устанавливался на основании общепринятых клинико-диагностических критериев, в том числе по данным рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии, эхокардиографии, доплерэхокардиографии, суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру, амбулаторной регистрации фрагментов ЭКГ.

Причиной развития брадисистолических нарушений ритма и проводимости являлась ишемическая болезнь сердца. 48 пациентов (41,0%) страдали стенокардией напряжения. Основную группу составили пациенты со стенокардией напряжения II ФК (18,8%). 14 пациентов (11,9%) перенесли инфаркт миокарда. У 15 пациентов (12,8%) выявлен миокардит. Ревматизм был диагностирован у 19 (16,2%) пациентов.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела у 68 (58,1%) больных. Из них ФК I (NYHA) имела у 8 больных, II – у 54 (46,1%), III – 6 (5,2%) человек. Разделение по функциональным классам проводили на основании критериев, предложенных Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов (NYHA, 1964) в модификации Российского общества специалистов сердечной недостаточности (ОССН, 2002).

Сопутствующие заболевания выявлены всего у 96 пациентов (82,0%). 63 пациента (53,8%) страдали артериальной гипертензией. У 32 пациентов (27,3%) был выявлен сахарный диабет 2 типа и 3 (2,5%) больных имели в анамнезе ОНМК (табл.1).

В зависимости места имплантации ПЖ электрода пациенты были распределены на две группы. В группу I (МЖП) вошли пациенты, которым желудочковый электрод был имплантирован в среднюю треть межжелудочковой перегородки – 56 (47,8%) больных. Группу II (ВПЖ) составили пациенты, которым желудочковый электрод был имплантирован в верхушку правого желудочка – 61 (52,2%) больной. Распределение пациентов в обеих группах по полу и возрасту было статистически неразличимо.

В группе I было 30 мужчин (53,5%) и 26 женщин (46,5%), в группе II – 37 мужчин (60,6%) и 24 женщины (39,3%). Средний возраст пациентов составил $66,0 \pm 6,8$ и $64,9 \pm 7,7$ лет соответственно в I и II группах. Как в группе I, так и в группе II большинство пациентов страдало II ФК ХСН – 25 (44,6%) и 29 (47,5%) пациентов для группы I и II соответственно. I ФК ХСН выявлен у 4 (7,1%) и 4 (6,5%) больных, III ФК ХСН – у 4 (7,1%) и 2 (3,2%) в I и II группах соответственно. Показания к имплантации ЭКС, а также количество имплантированных двухкамерных кардиостимуляторов в группах значительно не различались.

Все пациенты получали соответствующую медикаментозную терапию. В зависимости от стадии и функционального класса ХСН больные полу-



чали: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы, диуре-

тики, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды. Пациенты с сахарным диабетом получали терапию, назначенную эндокринологом.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных лиц (n=117)

Характеристики		I группа n=56		II группа n=61	
		Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
ИБС		56	100	61	100
Ревматизм		7	12,5	12	19,6
Миокардит		6	10,7	9	14,7
Брадиаритмии	АВБЗ	25	44,6	28	45,9
	СССУ	31	55,3	33	54,0
Стенокардия напряже- ния	ФК I	10	17,8	8	13,1
	ФК II	12	21,4	10	16,3
	ФК III	5	8,9	3	4,9
Нарушение ритма сердца		16	28,5	19	31,1
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 ИМ	5	8,9	6	9,6
	2 ИМ	1	1,7	2	3,2
Хроническая сердечная недостаточность	ФК I	4	7,1	4	6,5
	ФК II	25	44,6	29	47,5
	ФК III	4	7,1	2	3,2
Артериальная гипертензия		29	51,7	34	55,7
ОНМК и ТИА		2	3,5	1	1,6
Сахарный диабет		21	37,5	11	18,0
Пароксизмальная фибрилляция предсердий		17	30,3	12	19,6
Двухкамерная стимуляция		56	100	61	100
% правожелудочковой стимуляции		Более 50 %			

Примечание: Различия в группах статистически не значимы ($p > 0,05$)

Всего было имплантировано 117 двухкамерных пейсмекеров (DDD/R). Использованы имплантируемые аппараты, интродьюсеры и эндокардиальные электроды фирм «Medtronic» (США) и «Элестим Кардио» (Россия). Было имплантировано 234 эндокардиальных электрода с активной фиксацией.

До и после операции всем пациентам, включенным в исследование, было проведено комплексное обследование, включившее в себя оценку клинико-анамнестических, лабораторных, функционально-диагностических, рентгенографических данных, снятие ЭКГ и проведение эхокардиографического исследования сердца. Послеоперационное обследование проводилось на 1–7 сутки послеоперационного периода, через 6 и 12 месяцев.

Электрокардиографическое исследование выполняли в 12-канальном режиме со скоростью лентопротяжного механизма 50 мм/сек. При регистрации ЭКГ использовали 12 отведений (6 стандартных и 6 грудных). Анализ и расшифровку данных ЭКГ проводили по общепринятому алгоритму.

ЭхоКГ исследования проводились из стандартных позиций с определением размеров полостей сердца, толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, конечно-систолического размера и объема левого желудочка,

фракции выброса левого желудочка. Фракцию выброса (ФВ) рассчитывали как отношение конечно-систолического объема к конечному диастолическому объему и выражали в процентах.

Хирургическая техника. Оперативные вмешательства проводились в условиях рентгеноперационной под флюороскопическим контролем с использованием рентгенангиографической установки «Allura Xper» (Philips, Нидерланды) по стандартной методике.

Для имплантации желудочкового эндокардиального электрода в верхушку правого желудочка использовали набор прямых стилетов различной жесткости. Имплантацию электрода в межжелудочковую перегородку выполняли с помощью изогнутого с большим радиусом стилета с дистальной кривизной кзади.

Были использованы электроды с активной фиксацией Capsurefix Novus MRI Surescan 5076 (Medtronic, США), ЭЛБИ 233С–58 (Элестим кардио, Россия). Для контроля положения желудочкового электрода использовали прямую (переднезаднюю), правую и левую передние косые проекции под углом 45°. После позиционирования желудочкового электрода по данным 12-канальной ЭКГ оценивали длительность стимулированного

и собственного комплекса QRS. Наиболее минимальная длительность желудочкового комплекса свидетельствовала о близости расположения электрода к проводящей системе сердца. Далее проводили измерение порога стимуляции, амплитуды внутрисердечного сигнала и импеданса желудочкового электрода с помощью портативных анализаторов и программатора Medtronic Carelink 2290, Medtronic (США).

При определении порога стимуляции выбиралась наиболее оптимальная по электрическим параметрам точка в области верхушки правого желудочка или МЖП и проверялась стабильность электрических показателей на фоне дыхательных и кашлевых движений. Для исключения стимуляции диафрагмы проводилась тестовая монополярная стимуляция напряжением 10 Вольт. В

случае неудовлетворительных показателей точка фиксации менялась. Были имплантированы двухкамерные ЭКС SENSIA SEDR01 (Medtronic, США), ADAPTA ADDR01 (Medtronic, США), ADVISA DR MRI Surescan (Medtronic, США), ЭКС-460-DR (Элестим Кардио, Россия). Рану ушивали послойно с последующим наложением асептической наклейки. В дальнейшем проводились регулярные перевязки в условиях перевязочной. Швы снимали на 7–9 сутки после операции.

Результаты. Как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде проводили оценку ширины стимулированного комплекса на ЭКГ. В табл. 2 приведены результаты измерения длительности комплекса QRS до и после имплантации электрокардиостимулятора в сроки до 12 месяцев после операции.

Таблица 2

Динамика изменения комплекса QRS $\mu\pm m$ (мс)

Период наблюдения	Позиция электрода (группа исследования)		2 Р
	МЖП (I группа)	ВПЖ (II группа)	
до операции	80,9,4 \pm 7,4	81,8 \pm 8,1	>0,05
после операции	115,4 \pm 14,6 p<0,05 ¹	148,7 \pm 11,4 p<0,05 ¹	<0,05
6 мес.	121,8 \pm 12,5 p>0,05 ¹	153,6 \pm 11,5 p>0,05 ¹	<0,05
12 мес.	122,4 \pm 14,6 p>0,05 ¹	157,4 \pm 15,6 p<0,05 ¹	<0,05

Примечание: 1 – значимость различий ширины комплекса (2118 внутри группы в различные сроки послеоперационного периода по сравнению с предыдущими показателями; 2 – значимость различий между группами

До операции средняя длительность собственного QRS-комплекса в группах значительно не различалась и составляла 80,9 \pm 7,4мс в I группе и 81,8 \pm 8,1 мс во II группе. Сразу после имплантации желудочкового электрода в I группе продолжительность комплекса QRS составила 115,4 \pm 14,6 мс, во II группе – 148,7 \pm 11,4 мс. В обеих группах произошло достоверное увеличение длительности комплекса QRS по сравнению с дооперационными значениями. В течение года после операции у пациентов I группы наблюдалось статистически незначимое повышение (по отношению к интраоперационному показателю) длительности комплекса QRS. В частности, через 6 месяцев среднее значение длительности комплекса QRS составило 121,8 \pm 12,5 мс, а через 12 месяцев – 122,4 \pm 14,6 мс.

У больных II группы также отмечалось увеличение длительности комплекса QRS, однако эти изменения носили более выраженный характер: средние значения данного показателя составляли 153,6 \pm 11,5 мс и 157,4 \pm 15,6 мс для 6 и 12 месяца наблюдения соответственно.

Ширина комплекса QRS и в I и во II группе свидетельствует о наличии электрической диссинхронии. Однако у пациентов со стимуляцией МЖП

(I группа) длительность желудочкового комплекса значимо (p<0,05) меньше – 122,4 \pm 14,6 мс по сравнению с 157,4 \pm 15,6 мс.

С целью сравнительного анализа влияния септальной и апикальной электрокардиостимуляции правого желудочка на функцию левого желудочка в ближайшем и отдаленном периоде после имплантации ЭКС были оценены размеры полостей сердца, а также фракция выброса левого желудочка.

У больных первой группы (септальная стимуляция), начиная с 6 месяца после операции, наблюдалась положительная динамика (табл. 3). В частности, наблюдалось статистически значимое уменьшение конечно- систолического (с 65,4 \pm 19,1 до 64,7 \pm 19,8, p<0,05) и конечно-диастолического (с 144,1 \pm 32,7 до 134,4 \pm 37,2, p<0,05) объемов левого желудочка. О процессе положительного ремоделирования свидетельствует тот факт, что на фоне уменьшения полостей ЛЖ отмечено увеличение фракции выброса – с 53,7 \pm 6,6% до 55,7 \pm 7,7% (p<0,05).

У пациентов II группы (апикальная стимуляция) динамика структурно-функциональных показателей сердца носила противоположный характер (табл. 4).

Показатели структурно-функционального состояния сердца
у пациентов I группы (n=56), $\mu \pm \sigma$

Параметр	Период наблюдения			
	До операции	После операции	6 мес.	12 мес.
ЛП, см	4,2±0,7	4,2±0,6 p>0,05	4,2±0,8 p>0,05	4,1±0,8 p>0,05
КСО ЛЖ, мл	65,4±19,1	65,3±18,8 p>0,05	64,7±19,8 p<0,05	62,6±18,7 p<0,05
КДО ЛЖ, мл	144,1±32,7	143,2±31,6 p>0,05	134,4±37,2 p>0,05	124,6±23,1 p<0,05
ФВ ЛЖ, %	53,7±6,6	53,8±5,7 p>0,05	55,7±7,7 p<0,05	56,8±6,4 p<0,05
ПЖ, см	3,2±0,6	3,1±0,5 p>0,05	3,1±0,5 p>0,05	3,1±0,4 p>0,05

Примечание: p указывает на достоверность различий между значениями параметров в разные периоды наблюдения по сравнению с дооперационными значениями.

 Показатели структурно-функционального состояния сердца
у пациентов II группы (n=61), $\mu \pm \sigma$

Параметр	Период наблюдения			
	До операции	После операции	6 мес.	12 мес.
ЛП, см	3,7±0,5	3,7±0,6 p>0,05	3,85±0,5 p>0,05	4,1±0,6 p>0,05
КСО ЛЖ, мл	63,0±22,6	63,5±23,9 p>0,05	64,5±21,5 p<0,05	69,8±18,5 p<0,05
КДО ЛЖ, мл	135,6±37,1	137,8±31,4 p>0,05	141,7±38,9 p>0,05	150,6±21,2 p<0,05
ФВ ЛЖ, %	54,4±6,8	55,3±6,7 p>0,05	52,4±6,3 p<0,05	50,8±6,6 p<0,05
ПЖ, см	2,8±0,5	3,0±0,5 p>0,05	3,0±0,7 p>0,05	3,5±0,5 p>0,05

Примечание: p указывает на достоверность различий между значениями параметров в разные периоды наблюдения по сравнению с дооперационными значениями.

Так, увеличение диастолического (с 135,6±37,1 до 141,7±38,9 мл) и систолического (с 63,0±22,6 до 64,5±21,5 мл) объемов левого желудочка через 6 месяцев сопровождалось дополнительным снижением фракции выброса (с 54,4±6,8 до 52,4±6,3%). Данная картина соответствовала статистически значимому «отрицательному» ремоделированию миокарда ЛЖ.

При сравнительном анализе указанных выше показателей у пациентов I и II группы через 12 месяцев (а в некоторых случаях через 6 месяцев) после имплантации ЭКС выявлены достоверно значимые различия, при том, что на дооперационном этапе ни по одному из данных показателей значимых различий между группами выявлено не было.

Через 12 месяцев после операции в группе больных с апикальной стимуляцией размеры полости ЛЖ были достоверно больше, чем в группе со стимуляцией МЖП. Так, среднее значение КДО ЛЖ во II группе выше на 17,2% (150,6±21,2 мл по сравнению с 124,6±23,1 мл; p<0,05), КСО ЛЖ – на 10,3% (69,8±18,5 мл по сравнению с 62,6±18,7 мл; p<0,05). В то же время, среднее значение фракции выброса ЛЖ в группе с апикальной стимуляцией было на 10,5% меньше – 50,8±6,6% по сравнению с 56,8±6,4% (p<0,05).

С учетом тенденций к снижению фракции выброса, а также возможной погрешности измерения, в группах проведена сравнительная оценка количества больных с отрицательной динамикой

ФВ ЛЖ. В I группе через 6 месяцев после операции снижении фракции выброса ЛЖ произошло у 12 (21,4%) больных, через 12 месяцев – у 23 (41,1%). Во II группе количество пациентов с отрицательной динамикой фракции выброса было значимо больше (p<0,05). Так к 6 месяцу наблюдений снижение фракции выброса ЛЖ произошло примерно у половины всех оперированных больных – 32 (52,4%), а к 12 месяцу – у 41 (73,7%) больного.

Обсуждение. В нашем исследовании прослеживается четкое различие в процессах ремоделирования и динамики изменения сократительной способности левого желудочка в зависимости от места позиционирования желудочкового электрода ЭКС. По истечении года наблюдений результаты измерения сердечной диссинхронии показали лучшие результаты при септальной стимуляции по сравнению с апикальной. У больных со стимуляцией средней трети межжелудочковой перегородки преобладают процессы «положительного» ремоделирования ЛЖ. Апикальная желудочковая стимуляция сопровождается преимущественно «отрицательным» ремоделированием, при этом отмечается ухудшение сократительной способности ЛЖ.

Witt с соавт. в 2017 г. опубликовал результаты исследования, которые продемонстрировали, что стимуляция из МЖП ассоциировалась со значительно меньшей смертностью. В то же время у пациентов с апикальной стимуляцией ПЖ в более

чем 40% случаев была выявлена более высокая частота ФП [16].

Данные предыдущих исследований и мета-анализов подтверждают, что НАПЖ стимуляция является более физиологичной по сравнению с традиционной ВПЖ стимуляцией, что отражается на ФВ [16, 35, 36].

В то же время, в ряде исследований были получены неоднозначные результаты. Исследование PROTECT-Race [37], в противовес мета-анализам, не показало разницы в динамике ФВ или клинических исходов при сравнении ВПЖ и МЖП стимуляции.

Мета-анализ 2015 года показал преимущество неапикулярной стимуляции по сравнению с апикулярной в плане защиты ЛЖ функции и наблюдение на протяжении более 12 месяцев подтвердило гипотезу о том, что неапикулярная стимуляция ПЖ более физиологична [18]. Однако в другом исследовании не выявлено значительной разницы в диссинхронии при стимуляции, изменений в ЛЖ, ФВ [38]. В ряде других рандомизированных исследований не было выявлено разницы в ФВ или переносимости физических нагрузок [39–41].

В исследовании, посвященном сравнению стимуляции МЖП со стимуляцией ВПЖ были выявлены результаты в пользу МЖП [42, 43]. При исследовании непосредственных результатов была отмечена меньшая выраженность желудочковой диссинхронии по сравнению в ВПЖ стимуляцией [44, 45], длительность QRS короче, ФВ выше [46].

Таким образом, большинство проведенных исследований говорит о пользе МЖП стимуляции для пациента по сравнению с апикулярной [18].

Наше исследование показало, что при стимуляции ВПЖ происходит прогрессирование сердечной недостаточности за счет асинхронной активации миокарда ЛЖ, нарушения фаз сердечного цикла, снижения сократительной функции миокарда. В то время как септальная стимуляция позволила максимально приблизиться к естественному пути распространения электрического импульса и снизить частоту прогрессирования ЭКС-зависимой сердечной недостаточности.

Сравнительный анализ динамики изменения ФВ ЛЖ показал статистически значимое увеличение данного показателя по истечении года у пациентов со стимуляцией средней трети МЖП и, напротив, снижение у больных со стимуляцией ВПЖ.

Выводы. Таким образом подтверждается, что при электрокардиостимуляции средней трети межжелудочковой перегородки возбуждение миокарда желудочков сердца происходит более физиологично по сравнению со стимуляцией из верхушки правого желудочка, что способствует более синхронной работе миокарда. Позиционирование желудочкового электрода в среднюю треть межжелудочковой перегородки при имплантации ЭКС может быть рекомендовано при любых формах гемодинамически значимых брадиаритмий, особенно у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Люсов В.А., Колпаков Е.В. Аритмии сердца. Терапевтические и хирургические аспекты // ГЭ-ОТАР-Медиа. – 2009. – С. 13–16.
2. Nattel S., Andrade J., Macle L., Rivard L., Dyrda K., Mondesert B. et al. New directions in cardiac arrhythmia management: Present challenges and future solutions. *Can J Cardiol* 2014;30 12 Suppl:S420-30. doi:10.1016/j.cjca.2014.09.027.
3. Barros R.T., Carvalho S.M., Silva M.A., Borges J.B. Evaluation of patients' quality of life aspects after cardiac pacemaker implantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:37-44. doi: 10.5935/1678-9741.20140009.
4. Bradshaw P.J., Stobie P., Knuiman M.W., Briffa T.G., Hobbs M.S. Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population. *Open Heart* 2014;1:e000177. doi: 10.1136/openhrt-2014-000177.
5. Mond H.G., Crozier I. The Australian and New Zealand cardiac pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator survey: Calendar year 2013. *Heart Lung Circ* 2015;24:291-7. doi: 10.1016/j.hlc.2014.09.017.
6. Semelka M., Gera J., Usman S. Sick sinus syndrome: A review. *Am Fam Physician* 2013;87:691-6.
7. Connolly S., Kerr C.R., Gent M. et al. Effects of physiological pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2000;342:1385–1391.
8. Dandamudi G., Vijayaraman P. Trials and Tribulations of Ventricular Pacing. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2016; 39: 1313–1316. doi:10.1111/pace.12921
9. Das A., Kahali D. Physiological cardiac pacing: Current status, *Indian Heart J.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2016.03.033>
10. Sweeney M.O., Hellkamp A.S., Ellenbogen K.A., Greenspon A.J., Freedman R.A., Lee K.L., Lamas G.A.. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2932–7.
11. Toff W.D., Camm A.J., Skehan J.D. for the United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial (UKPACE) Investigators. Single chamber versus dual-chamber pacing for high-

- grade atrioventricular block. *N Engl J Med.* 2005;353:145–155.
12. Wilkoff B.L., Cook J.R., Epstein A.E., Greene H.L., Hallstrom A.P., Hsia H., Kutalek S.P. et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama.* 2002 Dec;288(24):3115–23.
 13. Dabrowska-Kugacka A., Lewicka-Nowak E., Tybura S., Wilczek R., Staniewicz J., Zagozdzon P. et al. Survival analysis in patients with preserved left ventricular function and standard indications for permanent cardiac pacing randomized to right ventricular apical or septal outflow tract pacing. *Circ J [Internet].* 2009 Oct;73(10):1812–9. 104.
 14. Furman S., Schwedel J.B. An intracardiac pacemaker for Stokes- Adams seizures // *N Engl J. Med.* – 1959. – P. 943–948.
 15. Tops L.F., Schalij M.J., Holman E.R., van Erven L., van der Wall E.E., Bax J.J. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2006 Oct 17;48(8):1642–8.
 16. Witt C.M., Lenz C.J., Shih H.H. et al. Right ventricular pacemaker lead position is associated with differences in long-term outcomes and complications. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017; 28: 924– 930. <https://doi.org/10.1111/jce.13256>
 17. Albouaini K., Alkarmi A., Mudawi T., Gammage M.D., Wright D.J. Selective site right ventricular pacing *Heart* 2009;95:2030–2039. doi:10.1136/hrt.2009.171835 p.2030–2039
 18. Hussain M.A., Furuya-Kanamori L., Kaye G., Clark J. and Doi S. A. The Effect of Right Ventricular Apical and Nonapical Pacing on the Short- and Long-Term Changes in Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2015; 38: 1121–1136. doi:10.1111/pace.12681
 19. Bauer A., Vermeulen J., Toivonen L. et al. Minimizing right ventricular pacing in pacemaker patients with intact and compromised atrioventricular conduction Results from the EVITA Trial *Herzschr Elektrophys.* 2015; 26:359. <https://doi.org/10.1007/s00399-015-0394-2>
 20. Ebrille E. et al., Ventricular pacing – Electro-mechanical consequences and valvular function, *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ipej.2016.02.013>
 21. Albertsen A.E., Nielsen J.C., Poulsen S.H., Mortensen P.T., Pedersen A.K., Hansen P.S., Jensen H.K., Egeblad H.: DDD(R)-pacing, but not AAI(R)-pacing induces left ventricular desynchronization in patients with sick sinus syndrome: tissue-Doppler and 3D echocardiographic evaluation in a randomized controlled comparison. *Europace* 2008; 10:127–133.
 22. Blanc J.J., Etienne Y., Gilard M., Mansourati J., Munier S., Boschat J., Benditt D.G., Lurie K.G.: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96:3273–3277.
 23. Brenyo A., Goldenberg I., Barsheshet A. The downside of right ventricular apical pacing. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2012;12:102e13.
 24. Ghani A., Delnoy P.P., Ottervanger J.P., Ramdat Misier A.R., Smit J.J., Elvan A. Assessment of left ventricular dyssynchrony in pacing-induced left bundle branch block compared with intrinsic left bundle branch block. *Europace* 2011;13:1504e7.
 25. Hayes J.J., Sharma A.D., Love J.C., Herre J.M., Leonen A.O., Kudenchuk P.J. Abnormal conduction increases risk of adverse outcomes from right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1628e33.
 26. Kass D.A. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization. *Heart Rhythm* 2009; 6:1660–1665.
 27. Nelson G.S., Berger R.D., Fetcs B.J., Talbot M., Spinelli J.C., Hare J.M., Kass D.A. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102:3053–3059.
 28. Varma N. Left ventricular conduction delays induced by right ventricular apical pacing: effect of left ventricular dysfunction and bundle branch block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:114–122.
 29. Prinzen F.W., Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:484e98.
 30. de Cock C.C., Giudici M.C., Twisk J.W. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing: a quantitative review. *Europace* 2003;5:275–8.
 31. Kapa S., Bruce C.J., Friedman P.A., Asirvatham S.J. Advances in cardiac pacing: beyond the transvenous right ventricular apical lead. *Cardiovasc Ther* 2010;28:369e79.
 32. Lieberman R., Grenz D., Mond H.G., Gammage M.D. Selective site pacing: defining and reaching the selected site. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:883–886.
 33. Muto C., Ottaviano L., Canciello M., Carreras G., Calvanese R., Ascione L., Iengo R., Accadia M., Celentano E., Tuccillo B. Effect of pacing the right ventricular mid-septum tract in patients with permanent atrial fibrillation and low ejection fraction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18:1032–1036.



34. Victor F., Mabo P., Mansour H., Pavin D., Kabalu G., de Place C., Leclercq C., Daubert J.C. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:238–242.
35. Shimony A., Eisenberg M.J., Filion K.B., Amit G. Beneficial effects of right ventricular non-apical vs. apical pacing: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Europace* 2012; 14:81–91.
36. Weizong W., Zhongsu W., Yujiao Z., Mei G., Jiangrong W., Yong Z., Xinxing X., et al. Effects of right ventricular nonapical pacing on cardiac function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36:1032–1051.
37. Kaye G.C., Linker N.J., Marwick T.H., Pollock L., Graham L., Pouliot E., Poloniecki J., Gammage M. Protect-Pace trial: Effect of right ventricular pacing lead site on left ventricular function in patients with high-grade atrioventricular block: results of the Protect-Pace study. *Eur Heart J* 2015; 36:856–862.
38. Cho G-Y., Kim M-J., Park J-H., Kim H-S., Youn H.J., Kim K-H. et al. Comparison of ventricular dyssynchrony according to the position of right ventricular pacing electrode: a multi-center prospective echocardiographic study. *J Cardiovasc Ultrasound [Internet]*. 2011 Mar;19(1):15–20.
39. Cano O., Osca J., Sancho-Tello M.J., Sanchez J.M., Ortiz V., Castro J.E. et al. Comparison of effectiveness of right ventricular septal pacing versus right ventricular apical pacing. *Am J Cardiol* 2010;105:1426e32.
40. Domenichini G., Sunthorn H., Fleury E., Foulkes H., Stettler C., Burri H. Pacing of the interventricular septum versus the right ventricular apex: a prospective, randomized study. *Eur J Intern Med* 2012;23:621e7.
41. Kypta A., Steinwender C., Kammler J., Leisch F., Hofmann R. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *Europace [Internet]*. 2008 May;10(5):574–9.
42. Burri H., Sunthorn H., Dorsaz P-A., Viera I., Shah D. Thresholds and complications with right ventricular septal pacing compared to apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol [Internet]*. 2007 Jan;30 Suppl 1(January):S75–8.
43. Rosso R., Medi C., Teh A.W., Hung T.T., Feldman A., Lee G. et al. Right ventricular septal pacing: a comparative study of outflow tract and mid ventricular sites. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1169e73.
44. Inoue K., Okayama H., Nishimura K., Saito M., Yoshii T., Hiasa G. et al. Right Ventricular Septal Pacing Preserves Global Left Ventricular Longitudinal Function in Comparison With Apical Pacing. *Circ J [Internet]*. 2011;75(7):1609–15.
45. Yu C-C., Liu Y-B., Lin M-S., Wang J-Y., Lin J-L., Lin L-C. Septal pacing preserving better left ventricular mechanical performance and contractile synchronism than apical pacing in patients implanted with an atrioventricular sequential dual chamber pacemaker. *Int J Cardiol [Internet]*. 2007 May 16;118(1):97–106.
46. Schwaab B., Frühlig G., Alexander C., Kindermann M., Hellwig N., Schwerdt H. et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1999 Mar;33(2):317–23.



ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАТЕРОН» У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ХОШИМОВ Ш.У., АХМЕДОВА Ш.С., МАДМУСАЕВА А.Р., УМУРЗАКОВА М.М., НИЗАМОВ У.И., ТРИГУЛОВА Р.Х., ШЕК А.Б.

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

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА МАҲАЛЛИЙ «ФЛАТЕРОН» ГИПОЛИПИДЕМИК ПРЕПАРАТИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ ВА БАРДОШЛИЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Мадмусаева А.Р., Умурзакова М.М., Низамов У.И., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.

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

Тадқиқот мақсади ПЗЛП холестеринининг мақсадли даражасига этиб бормаган, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўлган беморларни даволашда гиполлипидемик иккинчи қатордаги маҳаллий биофлавоноид препарати «Флатерон» нинг самарадорлиги ва толерантлигини ўрганиш эди.

Текширув материали ва усуллар. ЮИК ташхиси қўйилган, стабил зўриқиш стенокардияси II–III ФС гуруҳларга рандомизатсияланган 70 бемор текширилди:

1 – гуруҳ – асосийси: Флатерон капсулаларини 100 мг (қунига 2 марта), (n=20) дан олган ЮИК бўлган беморлар. 2 – гуруҳ – асосийси: аторвастатин+«Флатерон» капсулаларини 100 мг дан (қунига 2 марта) олган ЮИК бўлган беморлар. 3-гуруҳ – таққослаш гуруҳи: ЮИК бўлган беморларга (n=30), фақатгина аторвастатин 20 мг дан 40 мг гача титрлаш билан (ўртача суткалик доза 32,0±8,7 мг) қабул қилган беморлар киритилди. Асосий терапия ангиангиал, агар керак бўлса, антигипертензив дориларни ўз ичига олди. Дастлаб ва бир ойдан сўнг беморларнинг клиник ҳолати ўрганилди: юрак уриши, систолик ва диастолик қон босими (СҚБ ва ДҚБ), СХС, НТС. Беморларда ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ) ва ВЭМ синамиси ўтказилди. Биз биокимёвий параметрларни – липид спектри, нахордаги глюкоза, АлАТ, АсАТ, билирубин, умумий КФК ни Daytona биокимёвий анализатори (RANDOX, Буюк Британия) дан фойдаланган ҳолда ўргандик.

Натижалар. МЧЖ «NIKA PHARM» томонидан маҳаллий ўсимлик дори «Флатерон» ЎзР Кимё ва ўсимлик моддалари институтида ишлаб чиқилган. Монотерапия атероген индекснинг (ажралмас кўрсаткич) пасайиши билан намоён бўлган – бу про-атероген фракцияларнинг умумий пасайишини акс эттиради: умумий холестерин, триглитсеридлар ва ПЗЛП холестерин ва антиатероген туридаги ЮЗЛП холестерини ошиши. Бундан ташқари, қунига 20 мг аторвастатин билан флатерони биргаликда қўллаш гиполлипидемик самарадорлигидан кам эмаслиги ва унинг қунига 40 мг гача титрланган дозада (ўртача 32 мг) аторвастатиннинг таъсиридан устун эканлиги аниқланди.

Хулоса. Натижалар бизга статин толерантлиги бўлган беморларда монотерапия шаклида флатерондан фойдаланишни ва ножўя таъсирлари бўлмаган тақдирда максимал гиполлипидемик таъсирга эришиш учун юқори дозадаги статинларга нисбатан муросасизлиги бўлган беморларда флатерон ва аторвастатинни биргаликда даволашни тавсия қилади.

Калитли сўзлар: статинлар, биофлавоноидлар, флатерон, гиполлипидемик таъсир.

SUMMARY

STUDY OF THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF THE DOMESTIC HYPOLIPIDEMIC DRUG «FLATERON» IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Khoshimov Sh.U., Akhmedova Sh.S., Madmusaeva A.R., Umurzakova M.M., Nizamov U.I., Trigulova R.Kh., Shek A.B.

Republican Specialized Scientific and Practical Center of Cardiology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

The aim was to study the effectiveness and tolerability of the domestic bioflavonoid drug «Flateron», as a second-line lipid-lowering agent in the treatment of patients with coronary artery disease who did not reach the target level of LDL cholesterol.

Material and methods. 70 patients with a diagnosis of coronary artery disease, stable angina pectoris II–III FC, randomized to groups were examined:

Group 1 – the main one: patients with coronary artery disease taking Flateron capsules 100 mg (2 times a day) (n=20). 2 – group – the main one: patients with coronary heart disease taking atorvastatin + «Flateron»

capsules 100 mg (2 times a day). 3-group – comparison group: patients with coronary heart disease (n=30), taking only atorvastatin 20 mg with titration up to 40 mg (average daily dose was 32.0 ± 8.7 mg). Basic therapy included antianginal, if necessary, antihypertensive drugs. Initially and after a month, the clinical condition of the patients was studied: heart rate, systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP) in the supine position, NNA, NNT. Patients underwent such studies as ECG, echocardiography (EchoCG), veloergometry. Biochemical parameters were studied – lipid spectrum, fasting glucose, ALT, AST, bilirubin, total CPK using a Daytona biochemical analyzer (RANDOX, UK).

Results. The action of the domestic herbal preparation «Flateron» produced by LLC «NIKA PHARM», was developed by the Institute of Chemistry and Plant Substances of the Republic of Uzbekistan. When monotherapy was manifested by a decrease in the atherogenic index – an integral indicator that objectively reflects the total decrease in pro-atherogenic fractions: total cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol and an increase in anti-atherogenic: HDL cholesterol. Moreover, the combined use of flaterone with atorvastatin 20 mg / day did not give ground in lipid-lowering efficacy, and its tolerance outranked to the effect of atorvastatin in a titrated dose of up to 40 mg / day (on average 32 mg).

Conclusion. The results allow us to recommend the use of flateron in the form of monotherapy in patients with statin intolerance, and the combined treatment of flateron and atorvastatin in patients with intolerance to high doses of statins in order to achieve maximum hypolipidemic effect while there are no side effects.

Key words: statins, bioflavonoids, flateron, lipid-lowering effect.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАТЕРОН» У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Мадмусаева А.Р., Умурзакова М.М.,
Низамов У.И., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.

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

Целью исследования являлось изучение эффективности и переносимости отечественного биофлавоноидного препарата «Флатерон» в качестве гиполипидемического средства второй линии в лечении больных с ИБС, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Материал и методы. Обследовано 70 больных с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, рандомизированных в группы:

1 группа – основная: больные с ИБС, принимающие «Флатерон» капсулы 100 мг (2 раза в сутки), (n=20). 2 группа – основная: больные с ИБС, принимающие аторвастатин+«Флатерон» капсулы 100 мг (2 раза в сутки). 3 группа – группа сравнения: больные с ИБС (n=30), принимающие только аторвастатин 20 мг с титрованием до 40 мг (средняя суточная доза препарата составила $32,0 \pm 8,7$ мг). Базисная терапия включала антиангинальные, в случае необходимости гипотензивные препараты. Исходно и через месяц изучалось клиническое состояние больных: ЧСС, артериальное давление систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) в положении лёжа, ЧПС, КТН. Больным снималась ЭКГ, проводилась эхокардиография (ЭхоКГ), ВЭМ проба. Изучались биохимические показатели – липидный спектр, глюкоза натощак, АлАТ, АсАТ, билирубин, общий КФК на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

Результаты. Действие отечественного растительного препарата «Флатерон» (производство ООО «NIKA PHARM», разработан ИХРВ АН Руз) при монотерапии проявлялось снижением индекса атерогенности – интегрального показателя, объективно отражающего суммарное снижение проатерогенных фракций: общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП и увеличение антиатерогенных: ХС ЛПВП. При этом комбинированное применение флатерона с аторвастатином 20 мг/сут по гиполипидемической эффективности не уступало, а по переносимости превосходило действие аторвастатина в титруемой дозе до 40 мг/сут (в среднем 32 мг).

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение флатерона в виде монотерапии пациентам с непереносимостью статинов, а комбинированное лечение флатероном и аторвастатином больным с непереносимостью высоких доз статинов для достижения максимального гиполипидемического действия при одновременном отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: статины, биофлавоноиды, флатерон, гиполипидемическое действие

Актуальность. В последние годы результаты многочисленных масштабных исследований подтвердили, что лечение статинами значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1]. Это показано как в отношении пациентов с гиперхолестеринемией, так и тех, у кого уровень холестерина находился в нормаль-

ных пределах, а также в отношении как первичной – WOSCOPS, HPS [2, 3], так и вторичной профилактики – 4S, CARE, LIPID [4, 5]. В Европейских рекомендациях 2016 года по лечению нарушений липидного обмена больным с ИБС (очень высокий риск) рекомендуется целевой уровень ХС ЛПНП меньше 70 мг/дл, или не меньше, чем на 50% от

исходного уровня. В случае недостижения целевого уровня холестерина или возникновения побочных эффектов при увеличении дозы статинов рекомендуется ингибитор абсорбции холестерина эзетимиб либо секвестранты желчных кислот, которые не зарегистрированы в Узбекистане. В таких случаях может быть рекомендована комбинированная гиполипидемическая терапия с флавоноидными растениями, позволяющая достичь большего гиполипидемического эффекта и улучшить переносимость лечения.

Целью исследования являлось изучение эффективности и переносимости отечественного биофлавоноидного препарата «Флатерон», в качестве гиполипидемического средства второй линии в лечении больных с ИБС, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

Материал и методы. Обследовано 70 больных с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, рандомизированные в группы:

1 группа – основная: больные с ИБС, принимающие «Флатерон» капсулы 100 мг (2 раза в сутки), производства ООО «NIKA PHARM» (n=20).

2 группа – основная: больные с ИБС, принимающие аторвастатин «Аторис», таблетки, 20 мг, КРКА, Словения+«Флатерон» капсулы 100 мг (2 раза в сутки).

3 группа – группа сравнения: больные с ИБС (n=30), принимающие только аторвастатин 20 мг с титрованием до 40 мг (средняя суточная доза препарата составила 32,0±8,7 мг).

Базисная терапия включала антиангинальные, в случае необходимости гипотензивные препараты.

Из исследования исключались больные: перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию (НС) или реваскуляризацию миокарда в предшествующие 2 месяца; с сахарным диабетом 2-го типа, требующие лечения инсулином; с артериальной гипертензией II–III степени (АД>159/99 мм.рт.ст.); гипотонией (АД<100/60 мм рт. ст.); сердечной недостаточностью IIА–III стадии; выше II ФК по NYHA, выраженными нарушениями сердечного ритма и проводимости (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III степени, синоатриальная блокада, частая желудочковая экстрасистолия, фибрилляция или трепетание предсер-

дий); другими значимыми заболеваниями сердца (поражение клапанного аппарата, кардиопатии и т.д.); хронической почечной и печёночной недостаточностью.

Исходно и через месяц изучалось клиническое состояние больных: ЧСС, артериальное давление систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) в положении лёжа, ЧПС, КТН. Больным снималась ЭКГ, проводились эхокардиография (ЭхоКГ), ВЭМ проба. Изучались биохимические показатели – липидный спектр, глюкоза натощак, АлАТ, АсАТ, билирубин, общий КФК на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по t-критерию Стьюдента в случае нормального распределения признака. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: T-критерий Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 . За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности P<0,05.

Результаты. Сравнимые группы достоверно не различались по клинической характеристике (табл. 1). Средний возраст больных I группы (Флатерон) составил 58,6±11,5 лет, ИМТ 28,2±3,7, из них 7 (35%) мужчин и 13 (65%) женщин, 5 (25%) страдали сахарным диабетом 2 типа, у 4 (20%) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Во II группе (Флатерон и Аторис) средний возраст составил 60,7±11,2 лет, ИМТ 31,6±5,2, из них 10 (50%) больных мужского пола и 10 (50%) женского пола, с сахарным диабетом 2 типа 7 (35%) и 6 (30%) больных с инфарктом миокарда в анамнезе. В III группе (Аторис) средний возраст составил 63,6±9,9 лет, ИМТ 28,6±4,3, из них 12 (40%) мужчин и 18 (60%) женщин, 10 (33%) больных сахарным диабетом 2 типа и по сравнению с другими группами больше больных с инфарктом миокарда в анамнезе 14 (47%) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых больных (M±SD, n (%))

Показатели	I группа n=20 (Флатерон)	II группа n=20 (Флатерон+Аторис)	III группа n=30 (Аторис)
Средний возраст, годы	58,6±11,5	60,7±11,2	63,6±9,9
Пол (муж/жен)	7/13 (35%/65%)	10/10 (50%/50%)	12/18 (40%/60%)
ИМТ	28,2±3,7	31,6±5,2	28,6±4,3
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (90%)	20 (100%)	24 (80%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	4 (20%)	6 (30%)	14 (47%)
Сахарный диабет 2 типа	5 (25%)	7 (35%)	10 (33%)

ЭхоКГ выполняли всем пациентам при включении в исследование. Исходные показатели левого предсердия (ЛП), конечно диастолического, систолического размера (КДР, КСР) и толщины сте-

нок ЛЖ (ТМЖП и ЗСЛЖ), фракция выброса (ФВ) между группами были одинаковые (табл. 2). Также группы не различались по толщине комплекса интима-медиа (КИМ).

Таблица 2

Результаты эхокардиоскопического обследования и толщины КИМ сонных артерий (M±SD, n(%))

Показатели	I группа n=20 (Флатерон)	II группа n=20 (Флатерон+Аторис)	III группа n=30 (Аторис)
АО, мм	31,0±4,1	32,3±2,5	32,5±4,0
ЛП, мм	32,7±3,4	34,7±3,7	34,3±5,4
ТМЖП, мм	11,0±1,5	12,1±1,7	10,9±2,2
ЗСЛЖ, мм	10,2±1,1	11,1±1,4	10,4±1,8
КДР ЛЖ, мм	49,8±3,3	51,5±3,9	52,1±6,5
КСР ЛЖ, мм	32,3±2,4	34,2±3,3	35,7±7,9
ФВ, %	64,0%	62,2%	59,3%
КИМ слева, мм	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2
КИМ справа, мм	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,2

После месячного лечения (см. табл. 3) в I группе больных уровень ОХС в среднем снизился на 8% с 218,1±44,0 до 200,6±40,5 мг/дл, ТГ на 17% с 149,2±52,6 до 123,6±53,0 мг/дл, концентрация ХС ЛПНП на 13% с 144,5±38,0 до 125,4±33,0 мг/дл, ХС ЛПВП увеличился на 11% с 44,3±9,0 мг/дл до 49,9±11,5 мг/дл, отмечается достоверное (P<0,05) снижение КА на 20% с 4,1±1,1 до 3,3±1,0.

Во II группе больных через месяц лечения уровень ОХС в среднем снизился на 20% с 189,4±33,9 до 151,4±33,7 мг/дл (P<0,001), ТГ на 32% с 185,7±79,0 до 125,8±41,0 (P<0,01), ХС ЛПНП

на 26% с 112,5±24,6 до 83,2±21,2 мг/дл (P<0,001), ХС ЛПВП увеличился на 2% с 39,9±7,8 мг/дл до 40,8±6,8 мг/дл, КА на 26% с 3,8±0,7 до 2,8±0,5 (p<0,001).

В III группе больных через месяц лечения уровень ОХС в среднем снизился на 17% с 183,1±45,1 до 151,2±26,0 мг/дл (P<0,01), ТГ на 27% с 188,2±104,0 до 137,7±56,1 (P<0,05), ХС ЛПНП на 22% с 104,7±38,0 до 81,6±25,6 мг/дл (P<0,01), ХС ЛПВП на 2% с 40,8±9,5 мг/дл до 41,8±8,9 мг/дл, КА на 24% с 3,7±1,2 до 2,8±0,7 (p<0,001).

Таблица 3

Изменение показателей липидного обмена через 1 месяц (M±SD)

Показатели	I группа n=20 (Флатерон)		II группа n=20 (Флатерон+Аторис)		III группа n=30 (Аторис)	
	исход	после 1 месяца	исход	после 1 месяца	исход	после 1 месяца
ОХС, мг/дл	218,1±44,0	200,6±40,5	189,4±33,9	151,4±33,7***	183,1±45,1	151,2±26,0**
ТГ, мг/дл	149,2±52,6	123,6±53,0	185,7±79,0	125,8±41,0**	188,2±104,0	137,7±56,1*
ХС ЛПВП, мг/дл	44,3±9,0	49,9±11,5	39,9±7,8	40,8±6,8	40,8±9,5	41,8±8,9
ХС ЛПОНП, мг/дл	29,8±10,6	24,8±10,7	37,1±15,9	24,9±7,5**	37,6±20,8	27,6±11,3*
ХС ЛПНП, мг/дл	144,5±38,0	125,4±33,0	112,5±24,6	83,2±21,2***	104,7±38,0	81,6±25,6**
КА, отн.ед.	4,1±1,1	3,3±1,0*	3,8±0,7	2,8±0,5***	3,7±1,2	2,8±0,7***

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001- достоверность различия относительно исходного значения

В динамике через месяц в I группе больных, принимавших флатерон, снизились уровни АЛТ с 35,6±26,9 до 30,4±25,7 U/L и АСТ с 30,6±13,7 до 25,5±10,1 U/L, отмечается незначительное сни-

жение общего билирубина с 15,3±9,0 до 14,5±6,8 мкмоль/л, снижение общего КФК с 147,2±72,3 до 120,3±97,2 U/L (табл. 4).



Во II группе через месяц, также как в первой группе, отмечалась тенденция к снижению АЛТ с $30,8 \pm 18,8$ до $27,1 \pm 12,9$ U/L, АСТ с $25,3 \pm 10,4$ до $23,2 \pm 8,4$ U/L, так и общего билирубина с $14,1 \pm 6,5$ до $12,7 \pm 5,3$ мкмоль/л. Показатель общего КФК практически не изменился $94,8 \pm 48,5$ до $95,1 \pm 38,6$ U/L (табл. 4).

В динамике через месяц после приёма Аториса отмечается тенденция к увеличению АЛТ с $22,9 \pm 11,6$ до $29,6 \pm 19,5$ U/L, АСТ с $22,3 \pm 7,0$ до $25,8 \pm 11,0$ U/L. Показатели общего билирубина (с $13,0 \pm 6,6$ до $12,7 \pm 7,2$ мкмоль/л) и общего КФК (с $88,1 \pm 37,8$ до $90,2 \pm 46,2$ U/L) особо не изменились (табл. 4).

Таблица 4

Изменение показателей АЛТ, АСТ, общего билирубина и креатининфосфокиназы через 1 месяц

-I	I группа n=20 (Флатерон)		II группа n=20 (Флатерон+Аторис)		III группа n=30 (Аторис)	
	исход	после 1 месяца	исход	после 1 месяца	исход	после 1 месяца
АЛТ, U/L	$35,6 \pm 26,9$	$30,4 \pm 25,7$	$30,8 \pm 18,8$	$27,1 \pm 12,9$	$22,9 \pm 11,6$	$29,6 \pm 19,5$
АСТ, U/L	$30,6 \pm 13,7$	$25,5 \pm 10,1$	$25,3 \pm 10,4$	$23,2 \pm 8,4$	$22,3 \pm 7,0$	$25,8 \pm 11,0$
Общий билирубин, мкмоль/л	$15,3 \pm 9,0$	$14,5 \pm 6,8$	$14,1 \pm 6,5$	$12,7 \pm 5,3$	$13,0 \pm 6,6$	$12,7 \pm 7,2$
Общий КФК, U/L	$147,2 \pm 72,3$	$120,3 \pm 97,2$	$94,8 \pm 48,5$	$95,1 \pm 38,6$	$88,1 \pm 37,8$	$90,2 \pm 46,2$

Обсуждение. Флавоноидные соединения играют важную роль в регуляции многих биохимических процессов в живых организмах. Накопленные за последние годы экспериментальные данные свидетельствуют, что большинство флавоноидов нетоксичны и не ксеногенны для организма человека, поскольку они попадают в организм человека с растительной пищей на протяжении веков. Флавоноиды имеют чрезвычайно широкий спектр действия, у большинства из них отмечено наличие капилляроукрепляющего, противовоспалительного, желчестимулирующего, кардиопротекторного, ангиопротекторного действий. Наряду с этим отмечено, что флавоноиды нормализуют нарушенный липидный обмен, спектр липопротеидов и оказывают антиатеросклеротическое и антиатероматозное действие. Установлено, что индивидуальные флавоноиды, выделенные из различных видов астрагала (73 вида), аспарцета (5 видов), сои и других растений, вкуче и по отдельности обладают гиполлипидемической активностью. Их введение вызывало снижение общего холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, содержания холестерина в печени и аорте. По мнению некоторых авторов, наиболее перспективными являются суммы флавоноидов, выделенные из клевера красного, аспарцета донского и нута обыкновенного. Сумма флавоноидов из клевера красного под названием «Тризофлан» успешно прошла клинические испытания в качестве гиполлипидемического и антиатеросклеротического препарата, но, к сожалению, из-за технических трудностей препарат не был внедрен в медицинскую практику.

Поэтому создание гиполлипидемического и антиатеросклеротического лекарственного препарата на основе флавоноидных соединений,

которым характерны в той или иной степени выраженные вышеперечисленные свойства, способствовало бы существенному облегчению течения атеросклеротического процесса у больных и продлению «периода стационарного состояния организма». Гиполлипидемическая и антиатеросклеротическая активность флатерона (сумма шести индивидуальных флавоноидов), выделенного из термопсиса очередноцветкового, проявлялась как на интактных животных, так и на животных с различными гиперлипидемиями и атеросклерозом. Введение флатерона препятствовало развитию эндогенной и тритоновой гиперлипидемий и нормализовало обмен липидов, нарушенный введением этанола и адреналина. Эффект флатерона в этих экспериментах превышал или был вполне сопоставим с действием клофибрата. Лечебное применение флатерона у кроликов с экспериментальным атеросклерозом способствовало понижению содержания атерогенных липопротеидов в сыворотке крови, холестерина и триглицеридов в сердце, печени и аорте, снижению индекса атероматозного поражения аорт. Наряду с этим флатерон оказывал антикоагулянтное действие на систему свертывания крови и уменьшал проницаемость сосудов. Следует отметить, что гиполлипидемическое действие флатерона в эксперименте выгодно сочетается с ингибированием процессов перекисного окисления липидов, стимуляцией эндогенной антиоксидантной защиты организма, с наличием регулирующего влияния на содержание оксида азота, а также с позитивным влиянием на морфологические и морфометрические показатели интимы аорты кроликов с экспериментальным атеросклерозом.

Заключение. Действие отечественного растительного препарата «Флатерон» производства



ООО «NIKA PHARM», разработанного ИХРВ АН Руз, при монотерапии проявлялось снижением индекса атерогенности – интегрального показателя, объективно отражающего суммарное снижение проатерогенных фракций: общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП и увеличение антиатерогенных: ХС ЛПВП. При этом комбинированное применение флатерона с аторвастатином 20 мг/сут по гиполипидемической эффективности не уступало, а по переносимости превосходило дей-

ствии аторвастатина в титруемой дозе до 40 мг/сут (в среднем 32 мг).

Это позволяет рекомендовать применение флатерона в виде монотерапии пациентам с непереносимостью статинов, а комбинированное лечение флатероном и аторвастатином больным с непереносимостью высоких доз статинов для достижения максимального гиполипидемического действия при одновременном отсутствии побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* (2003) 326:1423–1427.
2. Cobbe S.M., Norrie J.D. Performance of NCEP, European, and British Guidelines for lipid lowering. // Results from the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* (1998) 98:229.
3. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (2002) 360:7–22.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. / Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary-heart-disease – the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). / *Lancet* (1994) 344:1383–1389.
5. Simes R.J., Marschner I.C., Hunt D., Colquhoun D., Sullivan D. et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels?// *Circulation*. 2002 Mar 12; 105(10):1162–9.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА/ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ Г. ТАШКЕНТА****УРИНОВ О.У., МАМУТОВ Р.Ш.****ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан****ХУЛОСА****ТОШКЕНТ ШАХАР ТУМАНЛАРИНИНГ БИРИДА, ЭРКАКЛАРДА ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ/ЎТКИР ИНФАРКТ МИОКАРДИНИ КЕЧИШНИ ЎЗИГА ХОСЛИГИ****Уринов О.У., Мамутов Р.Ш.***Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент ш. Ўзбекистон.***Изланишнинг мақсади.** Тошкент шаҳар туманларининг бирида, ҳар хил ёшдаги эркаклар гуруҳида ўткир коронар синдром ва ўткир миокард инфарктини кечишни ўзига хос томонларини ўрганиш.**Манбалар ва услублар.** Изланишга 464 та эркак жалб қилинган, улардан уртача ёш = 56,06 ± 9,55 ташкил қилди. ЎКС ва ЎИМ Тошкент шаҳар туманларининг бирида доимий яшовчилар орасида ўрганилди. Кўрсаткичларни ишончли ва сифатли аниқлаш учун χ^2 и Мак-Нимар меъзонларидан фойдаланилди.**Олинган маълумотлар.** Изланиш даврида стационарга 67 (14,4%) эркак ЎИМ билан ва 195 (42,0%) ЎКС билан госпитализация қилинди, қолган 202 (43,5%) эркак касалхонагача булган даврда ҳаётдан куз юмишди. Изланишдан олинган маълумотларга кўра эркаклар орасида ёш ортган сайин ЎКБ сони кутарилганлиги аниқланди, шулардан энг кўп руй берган воқеалар сони 60–69 ёш аҳолига туғри келди.

Хавф омилли натижалари шуни курсатдики, анамнезни асосий қисмини АГ – 78,2%; ИМТ – 79,3%; СД – 41,1%; чекиш – 60,5%; ташкил қилди. Қолаверса олдинлари чекиш 9,5% эркакларда қайд қилинган эди. Хавф омилларини йиғиндиси шуни курсатдики 464 (100%) та беморда ЎКС/ЎИМ хавф омиллари мавжуд, шу жумладан 1-ХО – 27 (5,8%), 2-ХО – 77 (16,6%), 3-ХО – 147 (31,7%), 4-ХО – 105 (22,6%), > 5-ХО – 108 (23,8%) беморда қайд қилинган.

Оғрик хуружи бошланган вақтдан беморларни госпитализация қилиш муддати шуни курсатдики, ўзига эътибор беморларнинг кўп қисмини кеч мурожат қилганлар ташкил қилган, асосан оғрик пайдо булгандан (38,2%) бир суткадан кейин.

Хулоса. Шу нарса қайд қилиндики, эркаклар орасида ЎКС/ЎИМ асосий хавф омиллари ўзига хосликка эга булган: ортикча тана вазн ва ёки семириш – 79,3%, АГ – 78,3%, чекиш 60,5%. Ёш каттарган сайин ортикча вазн ва ёки семириш курсаткичлари кенг тарқалган, чекиш курсаткичи эса камайган.*Калит сузлари:* хавф омиллари, чекиш, гиперхолестеринемия, ортикча тана вазни.**SUMMARY****FEATURES OF THE COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME / ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN MEN IN ONE OF THE DISTRICTS OF TASHKENT****Urinov O.U., Mamutov R. Sh.***Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology, Tashkent, Uzbekistan.***Purpose of research.** To study the features of development and course of acute coronary syndrome and acute myocardial infarction in men in different age groups in one of the districts of Tashkent.**Materials and methods.** The study included 464 men, whose mean age = 56.06 ± 9.55 years. ACS and AMI were studied among the permanent population of one of the districts of Tashkent. Criteria were used χ^2 and Mac-Nemara to determine significant differences of quality indicators.**Results.** During the observation period, 67 (14.4%) men with a diagnosis of AMI and 195 (42.0%) men with suspected ACS were hospitalized, the remaining 202 (43.5%) men died at the pre-hospital stage. These studies indicate that among the male population, as the age increases, there is an increase in acute coronary disorders, with the largest number of cases occurring in the age group of 60–69 years.

Evaluation of RF showed that the most common history recorded the presence of hypertension – 78.2%; BMI – 79.3%; DM – 41.1%; Smoking – 60.5%; while Smoking in the past noted 9.5% of men. Analysis of the combination of risk factors showed that RF in ACS / AMI were found in 464 (100%) patients, including 1 RF – in 27 (5.8%), 2 RF – in 77 (16.6%), 3 RF – in 147 (31.7%), 4 RF – in 105 (22.6%), > 5 RF – in 108 (23.8%). The analysis of terms of hospitalization of patients from the moment of the beginning of pain attack showed that the high percentage of the patients who arrived late, namely more than in days after emergence of pains (38.2%) attracts attention.



Conclusion. It was found that the potential of the main RF among men with ACS / AMI had its own characteristics: according to our data, 79.3% of patients had overweight and / or obesity – 79.3%, AG – 78.3% , Smoking – 60.5%. Prevalence of overweight and / or obesity increased with age and Smoking prevalence decreased.

Key words: risk factors, smoking, hypercholesterolemia, overweight.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА/ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ Г. ТАШКЕНТА

Уринов О.У., Мамаутов Р.Ш.

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

Цель исследования. Изучить особенности развития и течения острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп в одном из районов г. Ташкента.

Материалы и методы. В исследование включены 464 мужчины, средний возраст которых = 56,06 ± 9,55 лет. ОКС и ОИМ изучались среди постоянного населения одного из районов г. Ташкента. Использовались критерии χ^2 и Мак-Нимара для определения достоверных различий качественных показателей.

Полученные результаты. За период наблюдения в стационар были госпитализированы 67 (14,4%) мужчин с диагнозом ОИМ и 195 (42,0%) – с подозрением на ОКС, остальные 202 (43,5%) мужчин умерли на догоспитальном этапе. Данные исследования свидетельствуют о том, что среди мужской популяции по мере увеличения возраста наблюдается рост острых коронарных нарушений, при этом наибольшее количество случаев пришлось на возрастную категорию 60–69 лет.

Оценка ФР показала, что чаще всего в анамнезе фиксировалось наличие АГ – 78,2%; ИМТ – 79,3%; СД – 41,1%; курение – 60,5%; при этом курение в прошлом отмечали 9,5% мужчин. Анализ сочетания факторов риска показал, что ФР при ОКС/ОИМ обнаружены у 464 (100%) больных, в т.ч. 1 ФР – у 27 (5,8%), 2 ФР – у 77 (16,6%), 3 ФР – у 147 (31,7%), 4 ФР – у 105 (22,6%), > 5 ФР – у 108 (23,8%).

Анализ сроков госпитализации больных с момента начала болевого приступа показал, что обращает на себя внимание высокий процент больных, поступивших поздно, а именно более чем через сутки после появления болей (38,2%).

Заключение. Установлено, что потенциал основных ФР среди мужчин с ОКС/ОИМ имел свои особенности: по нашим данным у 79,3% пациентов отмечалась Изб.МТ и/или ожирение – 79,3%, АГ – 78,3%, курение – 60,5%. Распространенность Изб.МТ и/или ожирение увеличивалась с возрастом, а распространенность курения уменьшалась.

Ключевые слова: факторы риска, курение, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела.

Сердечно-сосудистые заболевания – важнейшая социальная и эпидемиологическая проблема как в Узбекистане, так и во всем мире. В структуре смертности от болезней системы кровообращения на первом месте находится ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее острая форма – инфаркт миокарда (ИМ). Тенденция к увеличению частоты инфаркта миокарда и смертности от него сохраняется среди мужчин молодого и среднего возраста [1–3]. ИМ является одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран [4].

По данным ВОЗ, в 2016 г. смертность от заболеваний системы кровообращения в России составила 420666 случаев среди мужского населения, что значительно превышает показатели смертности в странах с высоким уровнем дохода [5]. Инфаркт миокарда в России ежегодно регистрируют у 0,2 – 0,6% мужчин в возрасте 40–59 лет и у 1,7% мужчин в возрасте 60–64 лет [6, 7].

Несмотря на активное внедрение современных методов терапевтического лечения и хирургической реваскуляризации миокарда, а также совершенствование методов немедикаментозной профилактики ИБС, общая летальность при инфаркте миокарда, особенно среди мужчин, остается высокой во всех возрастных группах [1, 3].

К настоящему моменту в западных странах отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, в том числе от ИБС, у мужчин, но четко прослеживается рост коронарной болезни сердца у женщин [4].

Таким образом, изучение ИМ у мужчин различного возраста в современных социально-экономических условиях несомненно является актуальным и имеет большое практическое значение для совершенствования ранней диагностики и повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Цель исследования. Изучить особенности развития и течения острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп в одном из районов г. Ташкента.

Материалы и методы. В исследование включены 464 мужчины, средний возраст которых = 56,06 ± 9,55 лет. По данным когортного про-

спективного исследования «Регистр острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда в одном из районов г. Ташкента»

ОКС и ОИМ изучались среди постоянного населения одного из районов г.Ташкента, при этом анализировались: сигнальные листы службы «03», истории болезней и выписки из стационаров, амбулаторные карты из поликлиник, протоколы вскрытий, акты судебно-медицинской экспертизы, свидетельства о смерти из районного ЗАГСа. Выбор используемой терминологии и диагностических критериев ОКС/ОИМ основывался на современных отечественных и международных клинических рекомендациях.

Использовались популяционно-профилактические, статистические, математические методы исследования. Верификация причин смерти осуществлялась по врачебным свидетельствам согласно МКБ–10. Статистические расчеты проводились с подсчетом среднеарифметического значения, стандартной ошибки, моды, медианы, коэффициента вариации, среднеквадратического отклонения, минимальных и максимальных значений показателей. Использовались критерии χ^2 и Мак-Нимара для определения достоверных различий качественных показателей.

Полученные результаты. За период наблюдения в стационары были госпитализированы 67 (14,4%) мужчин с диагнозом ОИМ и 195

(42,0%) – с подозрением на ОКС, остальные 202 (43,5%) мужчин умерли на догоспитальном этапе.

Более детальный анализ установил следующее (рис.1). Среди госпитализированных мужчин с диагнозом ОИМ в 46 (9,9%) случаях имел место ОИМ с зубцом Q и в 21 (4,5%) – ОИМ без зубца Q ($p<0,05$). Из 195 мужчин с подозрением на ОКС явление ST-элевации на ЭКГ было зафиксировано в 40 (8,6%) случаях, у остальных 155 (33,4%) мужчин регистрировался ОКС без подъема ST-сегмента ($p<0,001$).

Среди 202 умерших догоспитально, наличие «определенного» ОИМ было установлено в 158 (34,1%) случаях, в оставшихся 27 (9,5%) – имел место «возможный» ОИМ ($\chi^2=2,460$; $p<0,015$).

Следующим фрагментом исследования явилось изучение распространенности ОКС/ОИМ у мужчин в зависимости от возраста (рис. 2). Было установлено, что в категории моложе 29 лет острая коронарная патология регистрируется в 1,1% случаях, а по мере увеличения возраста наблюдалось увеличение распространенности ОКС/ОИМ у мужчин. В частности, в категории 30–39 лет встречаемость ОКС/ОИМ оказалась в 5,6 раза (6,2%) больше, чем у мужчин категории 20–29 лет, а в категории 40–49 лет – в 14,4 раз (15,9%) больше, чем в возрасте до 29 лет. Пик регистрации ОКС/ОИМ пришелся на возраст 60–69 лет, составив 42,6% случаев (рис. 2).

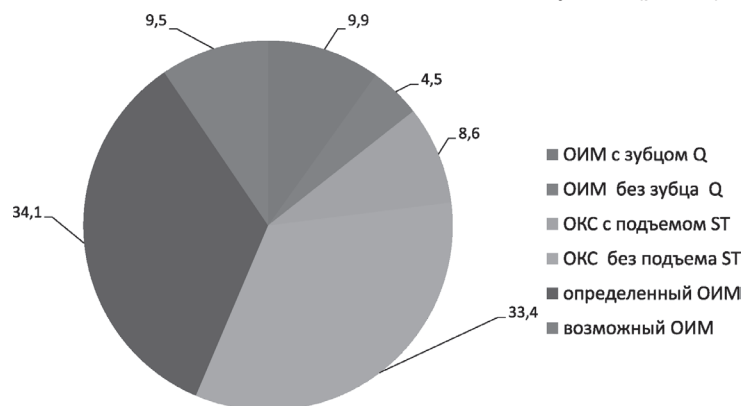


Рис. 1. Встречаемость ОКС/ОИМ среди мужчин на догоспитальном этапе (данные в %)

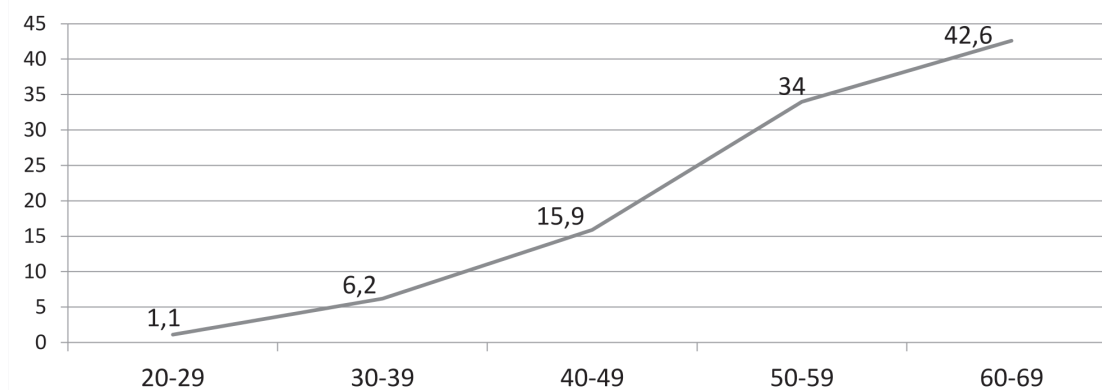


Рис. 2. Распространенность ОКС/ОИМ среди мужчин в зависимости от возраста (данные в %)

Таким образом, данные исследования свидетельствуют о том, что среди мужской популяции по мере увеличения возраста наблюдается рост острых коронарных нарушений, при этом наибольшее количество случаев пришлось на возрастную категорию 60–69 лет.

При сборе анамнестических данных нами проводился анализ информации о наличии тех или иных факторов риска (ФР), об информированности пациентов в отношении сердечно-сосудистой патологии. В этой связи было выявлено, что лишь 1/3 (29,9%) мужчин имели представление о коронарных заболеваниях.

Оценка ФР показала, что чаще всего в анамнезе фиксировалось наличие АГ – 78,2%; ИМТ – 79,3%; СД – 41,1%; курение – 60,5%; при этом курение в прошлом отмечали 9,5% мужчин (табл. 1).

В связи с тем, что часть пациентов не знали, какие заболевания имелись у родственников, информация о наследственности была получена только у 139 (29,9%) мужчин с ОКС/ОИМ, из них у

21 – молодого, у 52 – среднего и у 66 – старшего возраста.

Таблица 1

Основные факторы риска и данные анамнеза у мужчин

Факторы риска	Число больных (n=464)	
	абс	%
Курение	281	60,5
АГ	363 (78,2%)	78,2
Гиперхолестеринемия	93 (35,5%)*	35,5*
Избыточная масса тела (ИМТ>25,0) кг/м ²	368	79,3
Семейный анамнез ИБС	198	42,7%

Примечание: *от количества госпитализированных больных

Анализ распространенности ГХС в зависимости от возраста показал, что наиболее высокие показатели наблюдались среди мужчин в возрасте 40 – 49 лет (51,4%) при $p < 0,001$ (рис. 3).

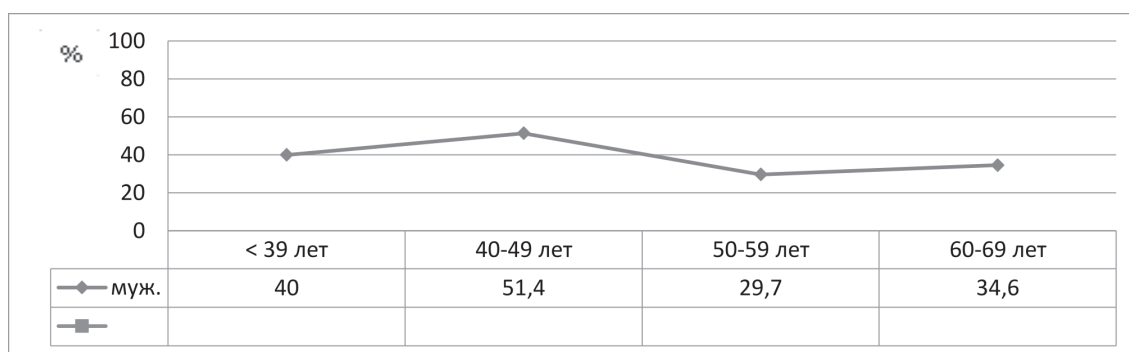


Рис. 3. Распространённость ГХС в зависимости от возраста.

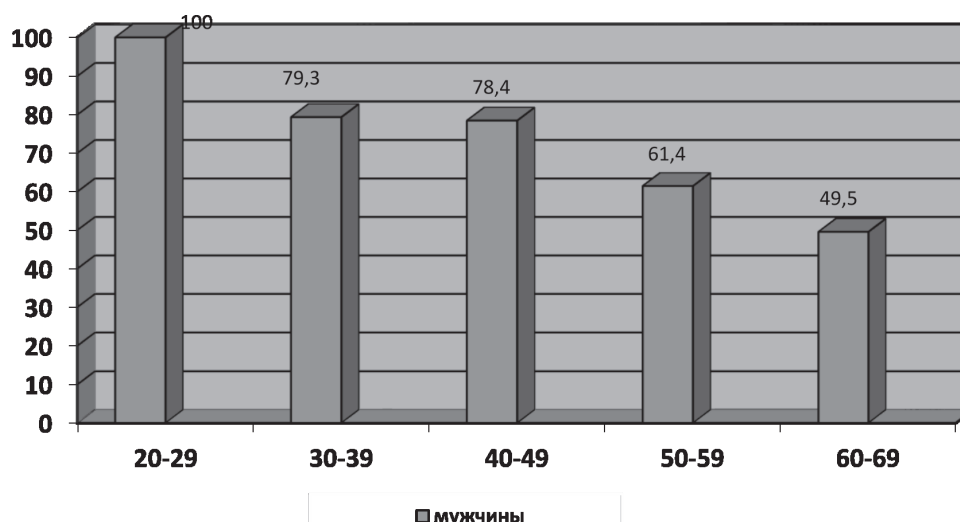


Рис. 4. Распространенность курения среди больных ОКС/ОИМ

ГХС чаще встречается в подгруппе «ОИМ с зубцом Q» в возрасте 65- 69 лет, в подгруппе «ОИМ без зубца Q» в возрасте 60 – 64 года (46,4% и 50,0% соответственно, $p < 0,001$).

Пик распространенности курения у мужчин приходился на возраст до 30 лет, однако по мере взросления часть мужчин бросали эту вредную привычку. На возрастную категорию 60–69 лет

пришлось лишь 49,5% курильщиков, а с увеличением возраста отмечалась тенденция к снижению (рис 4). Курили в прошлом 9,5% мужчин.

Анализ показал, что у больных в подгруппе «ОИМ с зубцом Q» и в подгруппе «Определенный ОИМ» курение наблюдалось чаще (73,9% и 82,9% соответственно, $p < 0,05$).

Избыточная масса тела (Изб.МТ) и ожирение уменьшают продолжительность жизни человека в

среднем на 8 – 11 лет. В последние годы распространённость этого состояния существенно увеличилась как в развитых, так и в развивающихся странах.

В нашем исследовании у 79,3% пациентов отмечалась Изб.МТ и/или ожирение. Распространённость Изб.МТ и/или ожирения у мужчин увеличивалась с возрастом и достигала максимума к 50–59 годам – 80,4% ($p < 0,01$), (рис. 5).

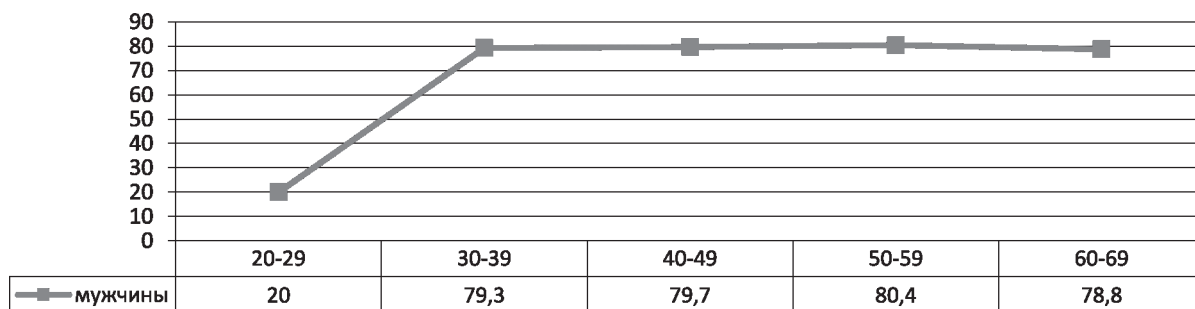


Рис. 5. Распространенность избыточной массы тела и/или ожирения среди больных ОКС/ОИМ (%)

В возрастных группах, начиная с 20–29 и 30–39 лет, различия в распространенности Изб.МТ и/или ожирения (20,0% и 79,3% соответственно) между мужчинами становились статистически значимыми ($p < 0,001$) (в 3,9 раза выше у мужчин в подгруппе 30–39 лет).

Характерно, что все молодые мужчины с ОКС/ОИМ в возрастной категории менее 29 лет имели избыточный вес, а в возрасте 30–34, 35–39 лет соответственно 77,8% и 80% ($p > 0,05$).

Доказано, что наличие только одного из ФР (АГ, ГХС или К) увеличивает вероятность смертельного исхода в течение ближайших 10 лет у мужчин в возрасте 50–59 лет на 51%, сочетание АГ с К или ГХС повышает риск на 166%. Смертность от ИБС и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при сочетании всех трёх указанных факторов увеличивается более чем в 5 раз.

Анализ сочетания факторов риска показал, что ФР при ОКС/ОИМ обнаружены у 464 (100%) больных, в т.ч. 1 ФР – у 27 (5,8%), 2 ФР – у 77 (16,6%), 3 ФР – у 147 (31,7%), 4 ФР – у 105 (22,6%), >5 ФР – у 108 (23,8%). Первое место занимала ИМТ (79,3%), второе – АГ (78,2%), третье – К (60,5%), четвертое – отягощённый семейный анамнез (42,7%), пятое – ГХС (35,5%), шестое – СД (28,4%).

Сочетание 4-х ФР чаще встречается у мужчин в подгруппе «ОИМ с зубцом Q», чем «ОИМ без зубца Q» (34,8% и 9,5% соответственно), а 3 ФР в 2 раза чаще встречаются у мужчин в подгруппе «ОИМ без зубца Q», чем в подгруппе «ОИМ с зубцом Q», (42,8% и 19,5% соответственно) ($p < 0,001$). Анализ сочетания 3-х ФР показал, что пик распространённости 3-х ФР среди мужчин приходился на подгруппу «Возможный ОИМ» – 50,0% (табл 2).

Таблица 2

Сочетание факторов риска (АГ, К, ГХС, СД, Изб.МТ, семейный анамнез, ИБС и СД) у больных ОКС/ОИМ

Фактор риска	в подгруппе		ОИМ без зубца Q		ОКС СП СТ		ОКС БП СТ		Определенный ОИМ		Возможный ОИМ	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1 ФР.	2	4,3	-	-	7	17,5	15	9,7	2	1,2	1	2,3
2 ФР.	7	15,2	5	23,8	7	17,5	33	21,3	19	12,0	6	13,6
3 ФР.	9	19,5	9	42,8	14	35,0	39	25,1	54	34,2	22	50,0
4 ФР.	16	34,8	2	9,5	5	12,5	31	20,0	39	24,7	12	27,3
5 ФР.	5	10,8	2	9,5	3	7,5	26	16,8	21	13,3	1	2,3
6 ФР.	4	8,7	2	9,5	3	7,5	7	4,5	17	10,7	2	4,5
ФР.	3	6,5	1	4,8	1	2,5	4	2,6	6	3,8	-	-
всего	46	100	21	100	40	100	155	100	158	100	44	100

Анализ сроков госпитализации больных (в анализ включено 262 госпитализированных больных) с момента начала болевого приступа показал, что только 32 (12,2%) больных поступали в первые 2 часа, из них лишь 5 (1,9%) больных доставлено в стационар в течение «золотого» первого часа, когда можно добиться максимального эффекта

антиромботической терапии. В первые 2 часа с момента появления боли в груди в возрастной подгруппе 40- 49 лет, частота обращаемости в медицинские службы составила 14,3% (табл. 3).

Обращает на себя внимание высокий процент больных, поступивших поздно, более чем через сутки после появления болей (38,2%).

Таблица 3

возрастная группа	Время, прошедшее с момента появления ангинозной боли в груди до госпитализации				
	<2 ч	<3 ч	<4 ч	4–24 ч	>24 ч
20–29 лет (n=1)	–	100	–	–	–
30–39 лет (n=15)	6,7	–	6,7	40	46,7
40–49 лет (n=35)	14,3	5,7	5,7	28,6	45,7
50–59 лет (n=84)	13,1	7,1	7,1	35,7	36,9
60–69 лет (n=127)	11,8	16,5	7,8	27,5	36,2
20–69 лет (n=262)	12,2	11,4	7,2	30,9	38,2

Примечание: Сроки госпитализации больных ОКС/ОИМ

Выводы. 1. Из всех видов острой коронарной патологии у мужчин чаще всего регистрировался «определенный» ОИМ (34,1%).

2. Наибольшая распространенность ОКС/ОИМ имела место у мужчин в возрастной группе 50–59 и 60–69 лет (34,0% и 42,6%). Результаты показали низкую информированность пациентов в отношении ССЗ (29,9%), что, вероятно, обуславливает высокий процент поздно поступивших больных – 38,2% мужчин.

3. Ведущими факторами риска развития ОКС/ОИМ у мужчин являются Изб.МТ и/или ожирение (79,3%), АГ (78,3%), курение (60,5%), при этом по мере увеличения возраста увеличивается роль АГ и Изб.МТ и/или ожирение.

4. Анализ сочетания факторов риска показал, что 3 ФР при ОКС/ОИМ регистрировались почти у 31,7% пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бен Р. Л. «Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у мужчин разного возраста» // Автореферат Санкт-Петербург 2015 г.
2. Бен Рхума. Л. «Особенности этиопатогенеза и клинического течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста» // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – СПб. – 2012. – №2 – С. 67–70.
3. Яковлев В. В. «Факторы риска и особенности течения повторного инфаркта миокарда у мужчин различного возраста». // Автореферат Санкт-Петербург 2011.
4. Comparison of baseline characteristics, clinical features, angiographic results, and early outcomes in men vs women with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention / C.I. Cheng [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, №1. – P. 47–53.
5. Андреев Е.М., Воробьева О.Д., Денисенко М.Б. «Демографический ежегодник России»: Стат. сб./ Росстат. – М., 2017–263.
6. Денисов И. Н., Лесняк О. М. «Общая врачебная практика: национальное руководство». В 2 т. Т. I – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013.–976 с.
7. Шляхто Е. В. «Журнал для непрерывного медицинского образования врачей» Кардиология: №1–2017.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЁСТКОСТИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****ТУРСУНОВА Н.Б., НИЗАМОВ У.И., АБДУЛЛАЕВА Г.Ж., КУРБАНОВ Р.Д.****ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан****ХУЛОСА****АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН ҲАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТОМИР ҚАТТИҚЛИГИНИ ЮРАК ҚОН-ТОМИР ТИЗИМИНИ РЕМОДЕЛЛАШ КЎРСАТКИЧЛАРИ БИЛАН ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ****Турсунова Н.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Курбанов Р.Д.***Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон*

Текширув мақсади: артериал гипертензия (АГ) билан оғриган беморларда қон томир деворларининг тузилиш ва функционал параметрлари билан боғлиқ қон томир деворининг маҳаллий ва регионал қаттиқлик кўрсаткичларини ўрганиш.

Текширув материали ва усуллари. Текширувга I–II босқичдаги гипертоник касаллиги (ГК) бор бўлган 151 киши киритилган (ўртача ёши $55,4 \pm 11,4$ йил, эркакларнинг улуши 41,7%, ўртача қон босими 162/101 мм сим. уст.). Эхокардиография (ЭХОКГ) «En VisorC» ультратовуш тизими орқали («PHILIPS», Голландия) стандарт усуллар бўйича беморнинг чап томонида 45° бурчак остида 3,5 МГц сенсори ёрдамида амалга оширилди. Уйқу артерияларни (умумий, ташқи ва ички) ультратовуш текшируви М-, В-, CDW- ва PW – режимларида 10 МГц частотали чизиқли сенсорли «En VisorC» ультратовуш тизими («PHILIPS», Голландия) ёрдамида амалга оширилди. SphygmoCor асбоби ёрдамида (AtCor Medical, Австралия) артериал деворнинг тизимли ва регионал қаттиқлик кўрсаткичларини таҳлил қилиш учун аппанацион тонометрияси ўтказилди. Статистик ишлов бериш Windows 7.0 учун лицензияланган SPSS дастурий таъминот тўплами ёрдамида амалга оширилди.

Текширув натижалари. АГ билан оғриган беморларда УУА маҳаллий қаттиқлигининг ўртача кўрсаткичларини ўрганаётганда, қон томир девори эластиклигининг аксарият кўрсаткичларининг ёмонлашиши аниқланди, айниқса АГ ни даражаси ва босқичи ошганда: Ер = $625,8 \pm 24,9$ мм сим. уст. ГК I-босқичидаги беморларида ва Ер = $987,9 \pm 34,9$ мм сим. уст. – ГК II-босқичида ($p = 0,031$). Корреляцион таҳлил натижасида қаттиқлик индекси диастолдаги чап бўлмача катталиги ($n = 151$; $r = -0,41$; $p = 0,013$), чап қоринча (ЧҚ) охириги систолик катталиги ($n = 151$; $r = -0,44$; $p = 0,007$) ва ЧҚ охириги систолик ҳажми ($n = 151$; $r = -0,44$; $p = 0,007$) ўртасидаги статистик жиҳатдан аҳамиятли салбий муносабатлар аниқланди. Кўплик регрессион таҳлил натижасида қаттиқлик индексининг ЧҚ охириги диастолик ҳажмига мустақил таъсири қайд этилди ($r = 0,157$, $\beta = -0,004$, $p = 0,018$). АГ билан оғриган беморларда «интима-медиа» комплексининг қалинлигига қараб, чўзилиш ва Петерсоннинг эластик модули каби артериал қаттиқлигининг кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. Босқичма-босқич усул натижасида, артериал қаттиқлигининг атиги иккита башорат қилувчиси (Петерсон ва Юнг эластик модуллари) ГК билан оғриган беморларда «интима-медиа» комплексини қалинлигининг боғлиқ бўлган ўзгаришига ҳисса қўшди.

Хулоса. ГК билан оғриган беморларнинг аксарият қисмида ЧҚ концентрик гипертрофия ва миокардининг концентрик ремоделлаши шаклланади. ГК билан ҳасталанган эркакларда ва аёлларда ЧҚММ индексининг ўзгариши ЧҚ гипертрофиясининг юқори даражаси ва интенсивлигидан далолат беради, айниқса эркакларда ЧҚММ индекси максимал кўрсаткичларга эга бўлади. Бундан ташқари, «интима-медиа» комплексининг қалинлиги (умумий улуши 91%) ва юракнинг чап бўшлиқларини тавсифловчи эхокардиографик параметрлар билан артериал қаттиқлик кўрсаткичлари орасида сезиларли ўзаро боғлиқлиги ўрнатилди.

Калитли сўзлар: артериал гипертензия, томир девори қаттиқлиги, миокардни ремоделлаш.

SUMMARY**RELATIONSHIP OF ARTERIAL STIFFNESS WITH INDICATORS OF CARDIOVASCULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION****Tursunova N.B., Nizamov U.I., Abdullaeva G.J., Kurbanov R.D.***Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan*

The aim of the study was to study the indicators of local and regional stiffness of the vascular wall in correlation with the structural and functional parameters of cardiovascular remodeling in patients with arterial hypertension.

Material and methods. The study included 151 patients with essential hypertension (EH) of the I – II stage (average age 55.4 ± 11.4 years, 41.7% of men, average blood pressure 162/101 mm Hg). Echocardiography was performed using an En VisorC ultrasound system (PHILIPS, Holland) with a 3.5 MHz sensor in the patient's position on the left side at an angle of 45° according to standard methods. Ultrasound scanning

of the carotid arteries (general, external and internal) was performed using an En VisorC ultrasound system (PHILIPS, Holland) with a linear sensor with a frequency of 10 MHz in M-, B-, CDW- and PW-modes. Analysis of systemic and regional stiffness of the arterial bed was performed by applanation tonometry using a SphygmoCor (AtCor Medical, Australia). Statistical processing of the material was carried out using the licensed statistical software package SPSS for Windows version 7.0.

The results of the study. When studying the average indices of local stiffness of the common carotid artery a general tendency in patients with EH was found to worsen most indicators of the elasticity of the vascular wall as the stage and degree increased of essential hypertension: $E_p=625.8\pm 24.9$ mm Hg in patients with 1st stage of EH and $E_p=987.9\pm 34.9$ mm Hg at 2nd stage of EH ($p=0.031$). The correlation analysis revealed statistically significant negative relationships: the stiffness index with the size of the left atrium in the diastole ($n=151$; $r=-0.41$; $p=0.013$), the end-systolic size of left ventricle (LV) ($n=151$; $r=-0.44$; $p=0.007$) and the end-systolic volume of LV ($n=151$; $r=-0.44$; $p=0.007$). There was revealed an independent influence of the stiffness index on the end-diastolic volume of LV ($r=0.157$, $\beta=-0.004$, $p=0.018$) as a result of multiple regression analysis. Significant changes in arterial stiffness indicators were revealed depending on the thickness of the intima-media complex in patients with arterial hypertension (extensibility and Peterson's modulus of elasticity). As a result of the step-by-step method, only two predictors of arterial stiffness (the elastic modulus of Peterson and Jung) contributed to the dependent variable of the thickness of the intima-media complex in patients with EH.

Conclusions. In the vast majority of patients with EH form concentric hypertrophy and concentric left ventricular myocardial remodeling. In men and women with hypertension, changes in LVMI indicate a high rate and intensity of LV hypertrophy, while in men, LVMI reaches maximum values. In addition, there was established a significant association of arterial stiffness with the thickness of the intima-media complex (total contribution was 91%) and echocardiographic parameters characterizing the volumes of the left heart.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, remodeling of myocardium.

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЁСТКОСТИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Турсунова Н.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Курбанов Р.Д.

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

Цель исследования – изучить показатели локальной и региональной жёсткости сосудистой стенки во взаимосвязи со структурно-функциональными параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у больных с АГ.

Материал и методы исследования. В исследование включены 151 человек с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии (средний возраст $55,4\pm 11,4$ года, 41,7% мужчин, среднее артериальное давление 162/101 мм рт. ст.). Эхокардиографию (ЭХОКГ) проводили на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия) датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку под углом 45° по стандартным методикам. Ультразвуковое сканирование сонных артерий (общей, наружной и внутренней) выполняли на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия) с линейным датчиком с частотой 10 МГц в M-, B-, CDW- и PW-режимах. Для анализа показателей системной и региональной жёсткости артериального русла с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) осуществляли аппланационную тонометрию. Статистическая обработка материала проведена с помощью лицензионного пакета статистических программ SPSS for Windows версии 7.0.

Результаты исследования. У больных с АГ при изучении средних показателей локальной жёсткости ОСА выявлена общая тенденция к ухудшению большинства показателей эластичности сосудистой стенки по мере нарастания стадии и степени ГБ: $E_p=625,8\pm 24,9$ мм рт. ст. у больных с I стадией ГБ и $E_p=987,9\pm 34,9$ мм рт. ст. – при II стадии ГБ ($p=0,031$). При корреляционном анализе выявлены статистически значимые отрицательные связи индекса жёсткости с размером левого предсердия в диастолу ($n=151$; $r=-0,41$; $p=0,013$), конечным систолическим размером ($n=151$; $r=-0,44$; $p=0,007$) и конечным систолическим объёмом ЛЖ ($n=151$; $r=-0,44$; $p=0,007$). Также отмечено независимое влияние индекса жёсткости на конечный диастолический объём в результате проведённого множественного регрессионного анализа ($r=0,157$, $\beta=-0,004$, $p=0,018$). У пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от толщины комплекса «интима-медиа» выявлены значимые изменения показателей артериальной жёсткости, таких как растяжимость и модуль эластичности Петерсона. В результате применения пошагового метода только два предиктора артериальной жёсткости (модули эластичности Петерсона и Юнга) внесли вклад в зависимую переменную толщины комплекса «интима-медиа» у пациентов с ГБ.

Выводы. У подавляющего количества пациентов с АГ формируется концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка. У мужчин и женщин с АГ изменения ИМЛЖ свидетельствуют о высокой скорости и интенсивности развития гипертрофии ЛЖ, при этом у мужчин значения ИМЛЖ достигают максимальных значений. Кроме того, установлена значимая ассоциация показателей артериальной жёсткости с толщиной комплекса «интима-медиа» (совокупный вклад составил 91%) и эхокардиографическими параметрами, характеризующими объёмы левых отделов сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жёсткость сосудов, ремоделирование миокарда

Артериальная жёсткость и её гемодинамические последствия – предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Нарушение биомеханики сосудистой стенки ассоциировано с систолической артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом и сердечной недостаточностью, которые являются ведущими причинами смертности в развитых странах [1]. В свете этого для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений необходима ранняя диагностика поражения сосудистой стенки, непосредственно подвергающейся гемодинамической травме [2].

Убедительно доказано, что при длительном воздействии факторов общего сердечно-сосудистого риска (возраст, АГ, дислипидемия, гипергликемия и др.) в артериальной сосудистой системе прогрессируют атеросклеротические, инфильтративные и дегенеративные изменения, нарастает дисфункция эндотелия. В аорте драматическим осложнением ремоделирования сосудистой стенки является расслоение и разрыв сформировавшейся аневризмы; в артериях мышечного типа это повреждение атеросклеротической бляшки с тромбообразованием и последующей окклюзией просвета сосуда. Изменения микроциркуляторного русла при длительном влиянии такого фактора сердечно-сосудистого риска как АГ приводят к стойкому спазму артериол, утолщению стенок резистивных сосудов, редукции микрососудов. Сформировавшаяся в ходе длительной АГ разреженность микроциркуляторного русла увеличивает диффузионное расстояние между капилляром и клеткой, обуславливая появление ишемии в органах и тканях [3].

В последнее десятилетие внимание специалистов по АГ привлечено к изучению процессов ремоделирования сосудов эластического типа и его клинической значимости. В Рекомендациях ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) по лечению АГ (2018 г.) указано, что аортальная жесткость обладает независимой прогностической значимостью в отношении фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [4–6].

В ряде публикаций представлено возможное объяснение механизма повреждения при возрастании аортальной жесткости таких органов-мишеней, как миокард и головной мозг [7, 8]. Современное состояние проблемы измерения жесткости сосудистой стенки детально освещено в Рекомендациях Американской ассоциации сердца, опубликованных в журнале Hypertension в 2017 г. [9].

В настоящее время предложены надёжные характеристики артериальной жёсткости, доказавшие свою полезность в качестве предикторов заболевания в продольных исследованиях (скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации, центральное пульсовое давление и др.) [10].

Вместе с тем применение этих показателей в повседневной клинической практике в силу технической сложности и в ряде случаев инвазивности не всегда представляется возможным. Поиск оптимизированного неинвазивного метода определения артериальной жёсткости с целью профилактики кардиоваскулярного ремоделирования, контроля эффективности проводимых превентивных вмешательств и лекарственной терапии послужил предпосылкой для выполнения указанной работы.

Также существует неопределённость в отношении временных соотношений между гипертензией и артериальной жёсткостью, хотя последние проспективные исследования свидетельствуют, что снижение эластичности может предшествовать развитию АГ [11].

Цель исследования – изучить показатели локальной и региональной жёсткости сосудистой стенки во взаимосвязи со структурно-функциональными параметрами кардиоваскулярного ремоделирования у больных с АГ.

Материал и методы исследования. В исследование включены 151 человек с гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии (средний возраст $55,4 \pm 11,4$ года, 41,7% мужчин, среднее артериальное давление 162/101 мм рт. ст.) (см. табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

№	Параметр	Больные с ГБ, n=151
1	Мужчины, n (%)	63 (41,7)
2	Возраст, лет	$55,4 \pm 11,4$
3	Длительность АГ, лет	$8,75 \pm 3,4$
4	САД, мм рт. ст.	$162,8 \pm 19,0$
5	ДАД, мм рт. ст.	$101,8 \pm 19,1$
6	ЧСС, ударов в минуту	$74,6 \pm 11,8$
7	Индекс массы тела, кг/м ²	$31,6 \pm 1,0$
8	Избыточная масса тела, n (%)	127 (84,4)
9	Ожирение, n (%)	
	1 степень	89 (58,9)
	2 степень	29 (19,2)
	3 степень	9 (5,9)
10	Курение, n (%)	28 (18,5)
11	Сахарный диабет, n (%)	18 (11,9)
12	Хроническая болезнь почек, n (%)	19 (12,6)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Критериями исключения были ГБ III стадии, симптоматические гипертензии, коморбидные заболевания, отказ пациента от обследования. Все пациенты с ГБ прошли обследование в соответствии с рекомендациями ESH/ESC по диагностике и лечению АГ (2018) [4, 5].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский

центр кардиологии» Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

Эхокардиографию (ЭХОКГ) проводили на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия) датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку под углом 45° по стандартным методикам. Определяли основные показатели:

- толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу;
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;
- конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ;
- конечный диастолический и конечный систолический объёмы ЛЖ по алгоритму «площадь-длина»;
- диаметр аорты;
- максимальный размер левого предсердия.

Рассчитывали следующие показатели: массу миокарда ЛЖ и её индексированный показатель.

$$МВН = Адср \times КДР / 2ТЗСЛЖд \times [1 - КДР / 8 \times (КДР - ТМЖПд)].$$

и

$$Адср = (САД - ДАД) / 3 + ДАД,$$

где Адср – среднединамическое давление (мм рт. ст.), САД – систолическое артериальное давление (мм. рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.).

Фракцию выброса определяли по формуле:

$$(КДО - КСО) / КДО,$$

где КДО – конечно-диастолический объём, КСО – конечно-систолический объём. Значение последних указаны в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Морфофункциональные параметры сердца у пациентов с резистентной артериальной гипертензией по данным ЭХОКГ

Параметр	Больные с ГБ, n=151
ЛП, см	3,9±0,45
КДР ЛЖ, см	5,47±0,58
КСО ЛЖ, мл	47,4±9,2
КДО ЛЖ, мл	148,8±37,6
ФВ ЛЖ, %	68,2±4,5
ТМЖПд, см	1,22±0,18
ТЗСЛЖд, см	1,24±0,14
ММЛЖ, г.	277,1±16,9
ИММЛЖ, г/м ² мужчины/женщины	134,0±6,5 150,02±10,7/ 99,2±4,5
ОТС	0,36±0,02
ВМН	184,83±7,6

Примечание: ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объём левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объём левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; ВМН – внутримиокардиальное напряжение. Данные представлены в виде М±m.

Типы ремоделирования левого желудочка в зависимости от пола пациентов с АГ

Параметр	Больные с ГБ, n=151	
	Мужчины, n=63	Женщины, n=88
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	13 (8,6)	24 (15,9)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	2 (3,2)	27 (30,7)
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	16 (25,4)	4 (4,5)
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	32 (50,8)	33 (37,5)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; ЛЖ – левый желудочек.

Ультразвуковое сканирование сонных артерий (общей, наружной и внутренней) выполняли на аппарате ультразвуковой системы «En VisorC» («PHILIPS», Голландия) с линейным датчиком с частотой 10 МГц в М-, В-, CDW- и PW-режимах. Измерение толщины комплекса «интима-медиа» сонной артерии проводили по методике A. Poli и соавт. (1988) в общей сонной артерии (ОСА) на её дальней стенке на 2 см проксимальнее бифуркации сонной артерии [15]. Проводили по пять измерений с интервалом 2 мм с обеих сторон с вычислением среднего из полученных 10 показателей.

Для определения локальной жёсткости ОСА исследование проводили в стандартизованных условиях: после отдыха не менее 10 мин, при комфортном температурном режиме, в положении пациента лёжа на спине. ОСА сканировали в В-режиме на участке 20 мм до бифуркации ОСА при перпендикулярном расположении датчика к артерии. При оптимальной визуализации ОСА в продольном сечении производили измерение систолического (Ds) и диастолического (Dd) диаметров ОСА в М-режиме (среднее по трём сердечным циклам), по данным которого рассчитывали показатели локальной жёсткости: растяжимость артерии (мм рт. ст.⁻¹), модули эластичности Петерсона (мм рт. ст.) и Юнга (мм рт. ст./см), distensibility) – относительное изменение диаметра на единицу давления – рассчитывали по формуле:

$$D = (Ds - Dd) / [(Ps - Pd) \times Dd],$$

где Ds – систолический диаметр ОСА; Dd – диастолический диаметр ОСА; Ps – систолическое артериальное давление; Pd – диастолическое артериальное давление.

Модуль эластичности Петерсона (Ep) – изменение давления, которое потребуется для растяжения стенки сосуда на 100% (теоретически) при фиксированной длине сосуда, рассчитывали по формуле:

$$Ep = (Ps - Pd) \times Dd / (Ds - Dd).$$

Модуль эластичности Юнга (Ey) – напряжение сосудистой стенки на 1 см² толщины стенки, необходимое для увеличения диаметра на 100%, рассчитывали по формуле:

$$Ey = (Ps - Pd) \times Dd / (Ds - Dd) \times h,$$

где h – толщина стенки сосуда.

Индекс жёсткости (SI – stiffness index) вычисляли по формуле:

$$SI = \ln [(Ps/Pd)/(Ds-Dd)/Dd] [16].$$

Нами был программно реализован алгоритм анализа показателей системной и региональной жёсткости артериального русла с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), который последовательно регистрирует пульсовые волны высокоточным аппланационным тонометром, накладываемым на проксимальную (сонную) и с коротким временным промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрируется ЭКГ. СРПВкф вычисляется с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации [17–19]. Кроме того, учитывались такие показатели как центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), центральное пульсовое давление (цПД), аортальная аугментация (AA), индекс аугментации (AIx).

Статистическая обработка материала проведена с помощью лицензионного пакета статистических программ SPSS for Windows версии 7.0. Оценку различий переменных для независимых выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для выявления зависимостей между изучаемыми параметрами проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Для отбора наиболее значимых переменных, влияющих на вариабельность изучаемых количественных величин, использовали метод множественной пошаговой линейной регрессии. Для описания связи двух номинальных переменных использовали таблицы сопряжённости, применяя критерий независимости χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Представленные в табл. 4. данные о частоте изученных показателей

кардиоваскулярного ремоделирования и жёсткости артериальной стенки свидетельствуют о закономерном превалировании доли пациентов с ги-

пертрофией ЛЖ, утолщением комплекса «интима-медиа», а также повышенным индексом жёсткости у больных с артериальной гипертензией.

Таблица 4

Частота поражения органов-мишеней в исследуемой группе больных (абс., %)

Расчётные показатели	Пациенты с ГБ, n=151
Гипертрофия левого желудочка	114 (75,5%)
Увеличение толщины комплекса «интима-медиа»	99 (65,6%)
Сниженная растяжимость	123 (81,5%)
Повышенный модуль эластичности Петерсона	28 (18,5%)
Повышенный модуль эластичности Юнга	44 (42%)
Повышенный индекс жёсткости	47 (46%)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь.

При изучении средних показателей локальной жёсткости ОСА выявлена общая тенденция к ухудшению большинства показателей эластичности сосудистой стенки по мере нарастания стадии и

степени ГБ. При этом статистической значимости достиг модуль эластичности Петерсона, который оказался выше в группе пациентов с ГБ II стадии, чем в группе пациентов с ГБ I стадии. (табл. 5).

Таблица 5

Показатели локальной жёсткости общей сонной артерии в зависимости от стадии артериальной гипертензии, среднее [95% доверительный интервал]

Показатели	ГБ I стадии, n=48	ГБ II стадии, n=103	p
D, мм рт. ст. ⁻¹	0,0019 [0,0011; 0,0028]	0,0025 [0,0019; 0,0031]	0,44
Er, мм рт. ст.	625,8 [304,2; 945,7]	987,9 [459,1; 1127,2]	0,031
Ey, мм рт. ст./см	7145,4 [5691,2; 8394,6]	8645,2 [3697,0; 14874,3]	0,37
SI	5,45 [5,30; 5,60]	6,37 [5,76; 6,69]	0,19

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; D – растяжимость; Er – модуль эластичности Петерсона; Ey – модуль эластичности Юнга; SI – индекс жёсткости.

Ранее проведённые исследования показали отсутствие значимой разницы показателей жёсткости у пациентов с ГБ по сравнению с нормотензивными лицами независимо от возраста, массы и геометрии ЛЖ, за исключением модуля упругости при концентрической гипертрофии [20].

Данные табл. 6 свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий показателей жёсткости сосудистой стенки у пациентов с ГБ, разделённых по наличию гипертрофии ЛЖ. Вместе с тем при корреляционном анализе вы-

явлены статистически значимые отрицательные связи индекса жёсткости с размером левого предсердия в диастолу (n=151; r=-0,41; p=0,013), конечным систолическим размером (n=151; r=-0,44; p=0,007) и конечным систолическим объёмом ЛЖ (n=151; r=-0,44; p=0,007). Также отмечено независимое влияние индекса жёсткости на конечный диастолический объём в результате проведённого множественного регрессионного анализа (r=0,157, β=-0,004, p=0,018).

Таблица 6

Показатели жёсткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от индекса массы миокарда левого желудочка, среднее [95% доверительный интервал]

Показатели	Без ГЛЖ	С ГЛЖ	p
D, мм рт. ст. ⁻¹	0,002 [0,002; 0,003]	0,002 [0,002; 0,003]	0,915
Er, мм рт. ст.	510,49 [374,8; 646,18]	554,5 [386,58; 722,41]	0,734
Ey, мм рт. ст./см	6449,77 [4749,3; 8205,69]	7032,78 [4649,54; 11486,78]	0,648
SI	5,48 [5,38; 5,59]	6,32 [5,74; 6,69]	0,25

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; D – растяжимость; Er – модуль эластичности Петерсона; Ey – модуль эластичности Юнга; SI – индекс жёсткости.

Показатели жёсткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ), среднее [95 % доверительный интервал]

Показатели	ТИМ≤0,9 мм	ТИМ>0,9 мм	p
D, мм рт. ст. ⁻¹	0,003 [0,002; 0,003]	0,001 [0,001; 0,002]	0,004
Er, мм рт. ст.	485,33 [369,68; 600,98]	787,17 [613,05; 961,29]	0,004
Ey, мм рт. ст./см	6157,93 [4986,94; 7339,91]	6897,58 [5167,99; 14896,87]	0,0303
SI	5,48 [5,26; 5,69]	6,13 [5,40; 6,22]	0,902

Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; D – растяжимость; Er – модуль эластичности Петерсона; Ey – модуль эластичности Юнга; SI – индекс жёсткости.

Исходя из данных, представленных в табл. 6, у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от толщины комплекса «интима-медиа» выявлены значимые изменения показателей артериальной жёсткости, таких как растяжимость и модуль эластичности Петерсона. В результате применения пошагового метода только два предиктора артериальной жёсткости (модули эластичности Петерсона и Юнга) внесли вклад в зависимую переменную толщины комплекса «интима-медиа» у пациентов с ГБ.

Таблица 8

Значение параметров центральной гемодинамики и региональной и системной жёсткости в исследуемой группе больных (M±m)

Параметры	Пациенты с ГБ, n=151
цСАД, мм рт. ст.	168,7±21,3
цДАД, мм рт. ст.	83,9±12,6
цПД, мм рт. ст.	79,1±19,6
АА, мм рт. ст.	20,3±7,3
Alx, %	28,9±10,4
Alx@HR75, %	26,4±8,2
СПВ, м/с	11,4±2,5

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; цСАД – центральное систолическое артериальное давление; цДАД – центральное диастолическое артериальное давление; цПД – центральное пульсовое давление; АА – аортальная аугментация; Alx – индекс аугментации; Alx@HR75 – скорректированный индекс аугментации при частоте сердечных сокращений 75 уд/мин; СПВ – скорость пульсовой волны.

Согласно данным табл. 8, параметры центральной гемодинамики и региональной и системной жёсткости значительно превышают референсные значения, что свидетельствует о выраженном ремоделировании сосудистой стенки у больных ГБ.

Обсуждение результатов. Таким образом, несмотря на отсутствие значимой разницы средних показателей локальной жёсткости у больных с разным индексом массы миокарда ЛЖ, ряд эхокардиографических параметров (в частности, объёмы левых отделов сердца) показал ассоциацию с

повышенной жёсткостью сосудистой стенки по результатам корреляционного и регрессионного анализа. Мы полагаем, что высокая жёсткость сосудистого каркаса определяет как ригидность стенки ОСА, аорты (по данным СПВ), так и, вероятно, способность миокарда к релаксации и растяжению.

Следует подчеркнуть, что степень ассоциации артериальной жёсткости с гипертрофией ЛЖ зависит от метода, с помощью которого оценивают сосудистую жёсткость. Так, в исследовании M.J. Roman и соавт. (2014) показано, что индекс жёсткости и индекс артериального комплаенса наиболее сильно связаны со старением и концентрическим ремоделированием ЛЖ, но не с гипертрофией. Интересно, что 71% вариабельности массы ЛЖ был обусловлен пятью переменными, ассоциированными с артериальным давлением: ударным объёмом, средним артериальным давлением, площадью поверхности тела, фракцией выброса, диаметром аорты. Вместе с тем индекс жёсткости и артериального комплаенса в регрессионную модель не вошли [21].

Свидетельства прямой связи между ремоделированием артерий и ЛЖ нашли отражение и в ряде экспериментальных работ [22]. В свете ограниченности дизайна поперечного исследования для доказательства причинно-следственной связи артериальной жёсткости и кардиоваскулярного ремоделирования необходимы дальнейшие продольные исследования.

Проведённое нами исследование послужило основанием считать повышение жёсткости сосудистой стенки проявлением составной части процесса сердечно-сосудистого ремоделирования. Оценка артериальной жёсткости полезна для идентификации субъектов высокого кардиоваскулярного риска, которым необходимо раннее фармакологическое лечение. Относительно высокая распространённость повышенной жёсткости артериальной стенки и простота метода её определения позволяют использовать показатели ригидности сосудов в качестве маркёров эффективной коррекции факторов риска и лекарственной терапии.

Выводы. 1. У подавляющего количества пациентов с АГ формируется концентрическая ги-

пертрофия и концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка. У мужчин и женщин с АГ изменения ИММЛЖ свидетельствуют о высокой скорости и интенсивности развития гипертрофии ЛЖ, при этом у мужчин значения ИММЛЖ достигают максимальных значений.

2. У пациентов с артериальной гипертензией установлена значимая ассоциация показателей артериальной жёсткости с толщиной комплекса «интима-медиа» (совокупный вклад составил 91 %) и эхокардиографическими параметрами, характеризующими объёмы левых отделов сердца.

ЛИТЕРАТУРА

- Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1318–1327.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Roseic E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypert.* – 2013. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
- Маколкин В. И., Подзолков В. И., Бранько В. В. Микроциркуляция в кардиологии. Москва: «Визарт», 2004. 135 с.
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2018. Российский кардиологический журнал 2018; 1(105): 7–94.
- 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018; 31(7): 1281–357.
- Mattace-Raso F.U., Van der Cammen T.J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–63.
- Шевелев В. И., Канорский С. Г. Влияние различных способов антигипертензивной терапии на эластичность артериальной стенки у пациентов с гипертонической болезнью и неклапанной фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возраста. *Кардиология* 2012; 8: 33–7.
- Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 864 с.
- Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., et al. Recommendations for improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66(3): 698–722.
- Fowkes F.G., Murray G.D., Butcher I. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a metaanalysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
- Liao D., Arnett D.K., Tyroler H.A. et al. Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC Study // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34. – P. 201–206.
- Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
- Gaash W.H. et al. Left ventricular structural remodeling in health and disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 17: 1733–40.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79–108.
- Poli A., Tremoli E., Colombo A. et al. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: a new model for the quantification and follow-up of pre-clinical atherosclerosis in living human subjects // *Atherosclerosis.* – 1988. – Vol. 70. – P. 253–261.
- Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart. J.* – 2006. —Vol. 27, N 21. – P. 2588–2605.
- Blacher J., Guerin A.P., Verbeke F.H. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 18. – P. 2434–2439.
- Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. 21–26. 37.
- Назарова О.А., Масленникова О.М., Фомин Ф.Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. – Иваново. – 2007. – 96 с.
- Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E. et al. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 751–756.
- Roman M.J., Ganau A., Saba P.S. et al. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 489–494.
- Kobayashi S., Yano M., Kohno M. et al. Influence of aortic impedance on the development of pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 3362–3368.



ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛМИСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

МАДМУСАЕВА А.Р., ТАШКЕНБАЕВА Н.Ф., УМУРЗАКОВА М.М., ТРИГУЛОВА Р.Х.

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

ХУЛОСА

ЮИК ВА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2 ТУР БЕМОРЛАРИДА АСОРАТЛАР МАВЖУДЛИГИГА БОҒЛИК ҲОЛДА ТЕЛМИСАРТАННИНГ КУЛЛАНИЛИШИ

Мадмусаева А.Р., Ташкенбаева Н.Ф., Умурзакова М.М., Тригулова Р.Х.

Республика ихтисошлаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ДУ, Тошкент, Ўзбекистон

РААТ блокаторлари артериал гипертония, ЮИК ва қандли диабет беморларини даволашнинг асосий таркибий қисмидир. Ўтказилган текширувни мақсади ЮИК ва қандли диабет 2 тур беморларида асоратлар мавжудлигига боғлиқ ҳолда телмисартаннинг антигипертензив самарадорлигини текшириш бўлди. Ўтказилган кузатув натижалари телмисартаннинг антигипертензив самарадорлиги ва гликемия курсаткичларини яхшилаши иккала кузатув гуруҳда бир хил эканлигини кўрсатди. Бизни хулосаларни тасдиқлаш учун узоқроқ давом этадиган текширув талаб қилинади.

Калитли сузлар: РААТ блокаторлари, артериал гипертония, ЮИК, қандли диабет, телмисартан, гликемия курсаткичлари.

SUMMARY

THE USE OF TELMISARTAN IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON THE PRESENCE OF COMPLICATIONS

Madmusaeva A.R., Tashkenbaeva N.F., Umurzakova M.M., Trigulova R.Kh.

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

RAAS blockers are the main components in the treatment of patients with arterial hypertension, ischemic heart disease and diabetes mellitus. The aim of the study was to study the antihypertensive efficacy of telmisartan in patients with coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes, depending on the presence of its complications. The results of the observation showed that the antihypertensive efficacy of telmisartan and the positive shift in the glycemic parameters are the same in both observation groups. To confirm our findings, a longer study is required.

Keywords: RAAS blockers, arterial hypertension, ischemic heart disease, diabetes mellitus, telmisartan, glycemic parameters.

РЕЗЮМЕ

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛМИСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Мадмусаева А.Р., Ташкенбаева Н.Ф., Умурзакова М.М., Тригулова Р.Х.

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

Блокаторы РААС являются основным компонентом при лечении больных с артериальной гипертонией, ИБС и сахарным диабетом. Целью проводимого исследования было изучение антигипертензивной эффективности телмисартана у пациентов с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия его осложнений. Результаты проведенного наблюдения показали, что антигипертензивная эффективность телмисартана и положительный сдвиг параметров гликемии одинаков в обеих группах наблюдения. Для подтверждения наших выводов требуется более продолжительное исследование.

Ключевые слова: Блокаторы РААС, артериальная гипертония, ИБС, сахарный диабет, телмисартан, гликемический параметр.

Прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) можно рассматривать как непрерывный процесс, от начала появления факторов риска с развитием повреждения органов-мишеней до формирования таких заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

(ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и сердечная недостаточность, в конечном итоге приводящих к летальному исходу. Ключевым игроком при ССЗ является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), активация которой приводит к накоплению ангиотензина II, который через рецеп-

торы ангиотензина типа I (AT1) вызывает воспаление, вазоконстрикцию, тромбоз и образование фиброза. Таким образом, РААС первой вовлекается в патофизиологические процессы, лежащие в основе развития и прогрессирования ССЗ и, соответственно, является логической мишенью для коррекции нарушений происходящих в период континуума ССЗ. Эффективность блокады РААС для предотвращения сердечно-сосудистых событий было продемонстрировано в исследованиях по сокращению сердечных событий по стабильной ИБС (EUROPA [1]); по влиянию на конечные точки у пациентов с артериальной гипертензией (LIFE [2]); (PEACE [3]); по профилактике диабета и микроальбуминурии (NAVIGATOR [4]; ROADMAP [5]); при мерцательной аритмии (ACTIVE I [6]), у больных с высоким кардиоваскулярным риском (ONTARGET [7]); даже у гемодиализных больных с хронической сердечной недостаточностью (ESPRIT [8]). Телмисартан является первым антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА), который продемонстрировал многообещающую роль в снижении сердечно-сосудистого риска у пациентов с высоким риском.

В настоящее время во врачебной практике лечение пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и, как правило, сопутствующим сахарным диабетом осуществляется в соответствии с международными и национальными стандартами диагностики и лечения, которые предусматривают модификацию всех факторов риска. В связи с этим было проведено клиническое наблюдение по антигипертензивной эффективности телмисартана и влиянию его на основные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Цель исследования – анализ антигипертензивной эффективности телмисартана для оптимизации лечения больных ИБС с дестабилизацией стенокардии и сопутствующим СД–2 в зависимости от выраженности выявленных осложнений диабета.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 132 пациента с ИБС, поступившие в отделения №2 и №6 ГУ РСНПМЦ кардиологии МЗ РУз.

Возраст больных колебался от 45 до 65 лет (средний возраст $56,7 \pm 7,1$ лет). Средняя длительность заболевания ИБС составила $12,76 \pm 0,98$ лет, СД 2 – $9,55 \pm 2,7$ лет. Диагноз ИБС верифицировался в соответствии с рекомендациями ESC (2007) и ВНОК (2008); СД 2 типа – (ВОЗ, (1999).

Критерии исключения из исследования: пациенты с высоким риском неблагоприятного исхода: жизнеугрожающие НРС; острые сердечно-сосудистые события, развившиеся за период менее трех месяцев до включения больного в наблюдение, в период стационарного наблюдения или в ближайший месяц наблюдения после выписки; больные с тяжелыми осложнениями СД–2; с артериальной гипотонией ($АД < 100/60$); с выраженной брадикардией ($ЧСС < 50$), с острой почечной и печеночной

недостаточностью; отказ больного участвовать в наблюдении.

Среди обследованных 43% перенесли в прошлом (>3 мес) острый инфаркт миокарда с зубцом Q; артериальную гипертензию имели 100%, дислипидемию ($ХС ЛПНП > 100$ мг/дл) – 90% больных.

Наблюдение включало: стационарный этап (9–10 дней) и этапы длительного амбулаторного наблюдения после выписки больного из стационара: 14–15 дней, 1 (4 недели), 3 (12 недель) месяца.

На стационарном этапе у больного в день поступления регистрировали данные анамнеза (факторы риска, динамику болевого синдрома за неделю до госпитализации), клинические, гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений ЧСС, систолическое САД и диастолическое артериальное давление – ДАД), ЭКГ покоя в 12 отведениях. На второй день проводились биохимические анализы, эхокардиографическое исследование с оценкой параметров систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ), холтеровское мониторирование ЭКГ, изучалось состояние анатомических изменений (коэффициент толщины интима-медиа (КИМ) эндотелия плечевой артерии на ультразвуковых системах «SONOLINE VERSA PRO» (SIEMENS, Германия) линейным датчиком с частотой 7 МГц. При определении липидного спектра крови оценивали содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА). Забор крови осуществляли на второй день пребывания больного в стационаре в ранние утренние часы из локтевой вены в горизонтальном положении больного, после 12 часового голодания. Определение липидов крови выполняли на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

Содержание глюкозы определяли ферментативным методом с применением гексокиназы на биохимическом автоматическом анализаторе закрытого типа «Cobas c311» фирмы Roche-Hitachi (Германия) с помощью тест-систем фирмы Roche-Hitachi. Содержание гликированного гемоглобина определяли на биохимическом автоматическом анализаторе закрытого типа «Cobas c311» фирмы Roche-Hitachi (Германия) с помощью тест-системы *in vitro* для количественного определения ммоль/моль гемоглобина (МФКХ) и % гемоглобина А1с (ИКДО/НПСГ) в цельной крови или гемолизате на системах Roche/Hitachi cobas c.

Все пациенты были осмотрены невропатологом, окулистом, эндокринологом, чтобы в дальнейшем проанализировать полученные результаты в зависимости от наличия микро- и макроангиопатий. ИБС рассматривалась как основное заболевание, а не как макрососудистое осложнение СД.

Базисная терапия включала: антикоагулянты (гепарин или эноксапарин натрия) в периоде де-

стабилизации стенокардии (100%), аспирин (100%), клопидогрел (100%), бета-адреноблокаторы (100%), нитраты (95%), антагонисты рецепторов ангиотензина II (100%), статины (100%). Средняя суточная доза телмисартана «Телмед» («Медлей Фармасьютикалс Лимитед», Индия) составила 40–80 мг/сут. С целью коррекции углеводного обмена пациенты принимали противодиабетические препараты по назначению эндокринолога: метформин в суточной дозе 850–1000 мг или в комбинации с препаратами ДПП–4 – ситаглиптин 50/100 мг/сут, препараты сульфонилмочевины либо инсулинотерапию.

При проведении статистического анализа использовали возможности электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 6.0. При нормальном распределении данных использовали критерий Стьюдента для анализа межгрупповых различий и парный критерий Стьюдента при анализе повторных измерений. При нормальном распределении для анализа применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Для каждого признака (из числа включенных в анализ) проводили попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций) с выявлением достоверных различий между ними. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представлялись как среднее \pm стандартное отклонение, где M – среднее и SD. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлялись медианой и 95% доверительным интервалом Me (–95% ДИ; 95% ДИ).

Результаты. Основная цель первого этапа наблюдения заключалась в оценке влияния тел-

мисартана на уровень АД и параметры гликемии, у пациентов с СД с наличием осложнений и без них. Пациенты были разделены на две группы на основании наличия каких-либо связанных с диабетом микро- или макрососудистых осложнений: группа А – без осложнений и группа Б – с осложнениями.

Из проанализированных 132 пациентов 78,8% ($n=104$) не имели осложнений, связанных с диабетом, тогда как 21,2% ($n=28$) имели одно или несколько осложнений. Наиболее частыми осложнениями являлись: периферическая невропатия ($n=21$; 15,9%), ХБП 3Б ($n=18$; 13,6%), ретинопатия ($n=12$; 9,09%) и цереброваскулярное осложнение ($n=10,6\%$).

В табл. 1 обобщены исходные демографические и клинические характеристики пациентов, включенных в исследование: без (группа А) или с (группа Б) осложнениями СД 2 типа. Средний (\pm SD) возраст составлял $55,3 \pm 10,4$ и $57,2 \pm 10,7$ года в двух группах соответственно ($P=0,387$). Доля мужчин была незначительно выше в группе Б, чем в группе А (60,7% против 48,1% соответственно, $P=0,235$). Средняя продолжительность диабета была значительно выше в группе Б, чем в группе А ($10,0 \pm 5,8$ против $7,1 \pm 5,9$ года соответственно, $P=0,023$). Дислипидемия была распространена у пациентов из обеих групп без существенной разницы в пропорции пациентов ($P=0,576$). Среди клинических показателей в двух группах: индекс массы тела (ИМТ) ($P=0,721$), САД ($P=0,179$), ДАД ($P=0,941$), уровень гликемии в крови натощак ($P=0,906$) и постпрандиальный показатель гликемии ($P=0,432$) были сопоставимы.

Таблица 1

Исходные характеристики в сравниваемых группах наблюдения в зависимости от наличия осложнений.

Параметр	Группа А (n – 104)	Группа Б (n – 28)	P
Возраст (лет)	$55,3 \pm 10,4$	$57,2 \pm 10,7$	0,387
Пол муж, n (%)	50 (48,1%)	17 (60,7%)	0,235
Длительность СД (лет)	$7,1 \pm 5,9$	$10,0 \pm 5,8$	0,023
Дислипидемия, n (%)	57 (54,8%)	17 (60,7%)	0,576
Гипотиреоз, n (%)	8 (7,7%)	2 (7,1%)	0,922
ИМТ (кг/м ²)	$29,3 \pm 6,4$	$28,8 \pm 4,7$	0,721
САД (мм рт. ст)	$142,7 \pm 14,4$	$146,9 \pm 15,1$	0,179
ДАД (мм рт. ст)	$81,5 \pm 6,7$	$81,5 \pm 7,9$	0,941
Гликемия натощак (ммоль/л)	$8,3 \pm 3,6$	$8,2 \pm 3,5$	0,906
Постпрандиальная гликемия (ммоль/л)	$12,1 \pm 5,7$	$11,1 \pm 5,0$	0,432
Доза телмисартана			
20 мг, n (%)	1 (1,0%)	0	0,837
40 мг, n (%)	101 (97,1%)	28 (100%)	
80 мг, n (%)	2 (1,95%)	0	
Антидиабетические препараты			
Метформин, n (%)	103 (99,0%)	27 (96,4%)	0,316
Сульфонилмочевина, n (%)	76 (73,1%)	26 (92,9%)	0,027
ДПП–4, n (%)	70 (67,3%)	21 (75%)	0,435
Инсулин, n (%)	15 (14,4%)	7 (25%)	0,183

Телмисартан в средней дозе 40 мг использовался у 100% пациентов из групп А и Б. Назначение противодиабетических препаратов значимо не отличалось в обеих группах, за исключением препаратов сульфонилмочевины, которые назначались чаще у пациентам группы Б, чем группы А (92,9% против 73,1% соответственно, $P=0,027$).

В обеих группах было выраженным среднее снижение САД и ДАД (табл. 2). Изменение от исходного уровня САД к 12-й неделе в группе А составило $-19,5$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-16,3, -22,7$; $P < 0,0001$); в группе Б $-24,9$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-17,3, -32,5$; $P < 0,0001$) соответственно. Аналогичные, изменения наблюдались и при анализе ДАД: в группе А $-9,9$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-8,4, -11,4$; $P < 0,0001$), а в группе Б $-9,7$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-6,4, -13,0$; $P < 0,0001$) соответственно. Скорректированная средняя разница в показателях САД и ДАД в сравниваемых группах составила $-1,3$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-5,4, 2,7$, $P=0,514$) и $0,2$ мм рт. ст. (95% ДИ: $-1,0, 1,6$, $P=0,688$) соответственно, но без статистически значимых изменений.

Таблица 2

Изменения артериального давления в двух группах

Параметр	Группа А (n=104)	Группа Б (n=28)
САД мм рт. ст.		
Исходный	142,7±14,4	146,9±15,1
12 недель	123,2±9,2	122±10,8
Изменение от исходного	-19,5 (-16,3 -22,7) $P < 0,0001$	-24,9 (-17,3 -32,5) $P < 0,0001$
ДАД мм рт. ст.		
Исходный	81,5±6,7	81,5±7,9
12 недель	71,6±3,1	71,8±2,9
Изменение от исходного	-9,9 (-8,4 -11,4) $P < 0,0001$	-9,7 (-6,4 -13,0) $P < 0,0001$

Значительное снижение САД и ДАД по сравнению с исходным в анализируемых группах было явным уже ко 2 неделе и сохранялось до 12 неде-

ли ($p < 0,0001$) наблюдения по сравнению с исходным уровнем для САД и ДАД на каждой неделе) соответственно. Через 12 недель доля пациентов, достигших целевого САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст., составила 91,3% и 93,3% соответственно в группе А и 92,9% и 92,9% соответственно в группе Б. Доля пациентов, достигающих целевого АД $< 140/80$ мм рт. ст., постепенно увеличивалась со 2 недели до 12 недели как видно на рис. 1.

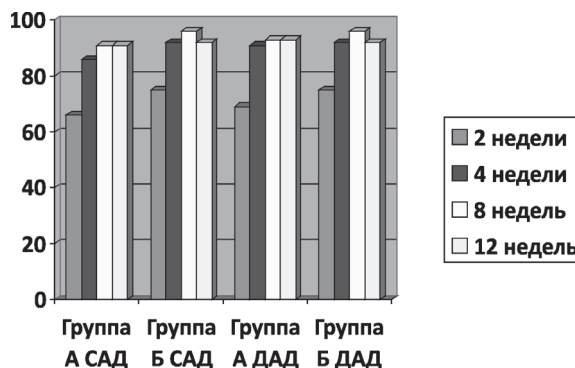


Рис. 1. Достижение целевого артериального давления в обеих группах

Как в группе А, так и в группе Б наблюдалось статистически незначимое снижение тощаковой гликемии ($-0,2$ ммоль/л, $P=0,647$ и $-0,5$ ммоль/л, $P=0,593$ соответственно), а скорректированная средняя разница составила $-0,4$ ммоль/л (95% ДИ: $-1,6, 0,9$), и была незначительной ($P=0,568$). Снижение постпрандиальной гликемии было также незначимо в группе А ($-0,8$ ммоль/л, 95% ДИ: $0,7, -2,3$; $P=0,280$), но достигло уровня значимости в группе Б ($-2,0$ ммоль/л, 95% ДИ: $0,7, -4,1$; $P=0,046$). Это было связано со значительной разницей в скорректированных средних значениях постпрандиальной гликемии в сравниваемых группах ($-2,2$ ммоль/л, 95% ДИ: $-4,2, -0,3$; $P=0,026$). (табл. 3). Изменение веса от исходного уровня к 12-й неделе наблюдения составило $-1,0$ кг в группе А ($P=0,056$), и $-0,5$ кг в группе В ($P=0,345$).

Таблица 3

Изменения уровня глюкозы в крови и веса на этапах проводимой терапии в сравниваемых группах

Параметр	Группа А (n = 104)	Группа Б (n = 28)
Гликемия натощак, исх	8,3±3,6	8,2±3,5
Гликемия натощак, 12 нед. терапии	8,1±3,0	7,7±2,5
Сдвиг по отношению к исходу (ДИ 95%)	-0,2 (0,7-1,1) $P=0,647$	-0,5 (1,3-2,2) $P=0,593$
Постпрандиальная гликемия (ммоль/л)	12,1±5,7	11,1±5,0
Постпрандиальная гликемия (ммоль/л), 12 нед. терапии	11,3±4,8	9,1±2,9
Сдвиг по отношению к исходу (ДИ 95%)	-0,8 (0,7-2,3) $P=0,280$	-2,0 (0,0-4,1) $P=0,046$
Вес (кг)		
исходный	75,5±13,4	77,2±11,3
12 нед. терапии	74,5±12,6	76,7±10,3
Сдвиг по отношению к исходу (ДИ 95%)	-1,0 (-0,23-1,9) $P=0,056$	-0,50 (0,6-1,6) $P=0,345$



У пациентов с СД 2 частота осложнений составила 21,2%, что позволяет предположить, что у одного из пяти пациентов с диабетом может развиться одно или несколько осложнений. Стаж сахарного диабета был значимо выше у больных с осложнениями (группа Б).

Обсуждение. Хорошо известно, что длительность диабета влияет на возникновение осложнений и линейно связана как с макро-, так и с микро-сосудистыми осложнениями. [9]

Гипертоническая болезнь в последние годы рассматривается не только как сопутствующее заболевание, но и как преддиабетогенное состояние, которое оказывает значительное влияние на развитие и прогрессирование осложнений в дальнейшем. [10] Среди различных антигипертензивных средств блокаторы РААС рекомендуются в качестве препаратов первого ряда. Телмисартан обладает уникальными фармакологическими свойствами по сравнению с другими препаратами своего класса. Телмисартан демонстрирует непреодолимое, но обратимое связывание с рецептором АТ I и обладает самой высокой аффинностью связывания с этим рецептором в сравнении с другими доступными препаратами группы БРА. Телмисартан модулирует рецепторы γ , активирующие пролиферацию пероксисом подтипа γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor – PPAR γ), которые принимают непосредственное участие в развитии инсулинорезистентности и метаболического синдрома, так как обеспечивают регуляцию образования глюкозы в печени. Поэтому препарат и эффективен при сахарном диабете, резистентности к инсулину и метаболическом синдроме. Телмисартан также обладает высокой липофильностью, что облегчает его пероральное всасывание и способствует проникновению в ткани и клетки [11].

В проведенном исследовании мы наблюдали, что при сопоставимых исходных характеристиках пациентов телмисартан в дозе 20–80 мг/день эффективно снижал АД у пациентов как в группе с осложнениями СД, так и без них.

Одним из основных механизмов, ответственных за защиту поражения органов-мишеней является позитивное влияние препарата на функцию эндотелия. В исследовании TRENDY телмисартан в дозе 40 мг был сходен по эффективности с рамиприлом в дозе 10 мг по улучшению эндотелиальной функции у больных сахарным диабетом с гипертонической болезнью [12], что нашло свое объяснение позитивным воздействием телмисартана на параметры артериальной жесткости [12, 23]. Мы наблюдали постепенное снижение среднего АД в течение 12 недель, причем значительное снижение было достигнуто уже через 2 недели от исходного уровня с одинаковой эффективностью в обеих группах. К концу 12 недель более 90% пациентов достигли целевого АД < 140/80 мм рт. ст. Быстрое снижение АД с более высокой величиной выгодно с точки зрения снижения осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, как это наблюдалось в исследовании VALUE. [14] Резуль-

таты исследования HOT в подгруппе пациентов с диабетом также подтверждают, что значительное снижение сердечно-сосудистых событий достигается при уровне диастолического АД ≤ 80 мм рт. [15]. Поэтому, когда повреждение органов-мишеней уже существует, эффективная антигипертензивная терапия, особенно у пациентов с сахарным диабетом, необходима в первую очередь для эффективного снижения развития сердечно-сосудистых событий [16]. Помимо того, что телмисартан обладает сильным антигипертензивным действием, агонист PPAR- γ оказывает благотворное влияние на метаболические изменения. Мы наблюдали снижение уровня глюкозы в крови (незначительное для уровня гликемии в крови натощак в обеих группах), и существенное в группе В снижение постпрандиального уровня гликемии, что совпадает с результатами метаанализа рандомизированных исследований [17]. Исследование Sasaki *et al.* [18] также показали более благоприятные эффекты телмисартана по сравнению с олесартаном при оценке гликемического и липидного профилей. У пациентов с диабетом Mori H. *et al.* [19] продемонстрировали преимущества телмисартана в повышении уровня высокомолекулярного адипонектина и повышении резистентности к инсулину.

Таким образом, активируя PPAR- γ , улучшая инсулинорезистентность и ингибируя РААС, телмисартан является терапией выбора у пациентов с артериальной гипертонией и диабетом. Следует отметить, что значительное снижение постпрандиального уровня гликемии, наблюдаемое в нашем исследовании, может быть связано с интенсивной терапией снижения гликемии под контролем консультанта-эндокринолога, особенно у пациентов с осложнениями сахарного диабета. Это подтверждается тем фактом, что препараты сульфонилмочевины назначались гораздо большей доле пациентов в группе с осложнениями. Незначительное снижение веса, вероятно, было связано с применением метформина, модификацией образа жизни, поскольку телмисартан не оказывает значительного влияния на вес. Хотя общеизвестно, что препараты сульфонилмочевины увеличивают вес. В исследованиях по влиянию телмисартана на метаболические эффекты у пациентов с ожирением по сравнению с плацебо телмисартан не был связан со значительными изменениями ИМТ. Однако при этом наблюдалось значительное улучшение функции бета-клеток, определяемое инсулиногенным индексом [20]. В нашем исследовании было показано, что телмисартан одинаково эффективен по снижению АД у пациентов в группе с осложнениями диабета, у которых вероятность развития прогрессирующих сосудистых заболеваний выше, чем у пациентов без каких-либо осложнений. Это говорит о том, что раннее и контролируемое назначение телмисартана может оказаться чрезвычайно полезным для пациентов с сахарным диабетом с наличием ИБС. Наше наблюдение представляет интерес потому что мы проанализировали изменения уровня АД у пациентов с диа-

бетом с осложнениями и без них. Проведенный анализ литературных источников показал, что подобный анализ ранее не проводился.

Заключение. Телмисартан ассоциировался со значительным снижением как систолического, так и диастолического АД в течение всего периода наблюдения (12 недель), выявляемым уже в первые 2 недели начала приема. Телмисартан оказывал

благоприятное влияние на уровень гликемии в крови и вес, что, безусловно, является позитивным при его применении. Почти эквивалентное снижение АД у пациентов независимо от наличия осложнений диабета позволяет предположить, что телмисартан является препаратом выбора терапии у этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K.M., Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial (the EUROPA study), *Lancet*, 2003;362:782–8.
2. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol, *Lancet*, 2002;359:995–1003.
3. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al., Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease, *N Engl J Med*, 2004;351:2058–68.
4. McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al., Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events, *N Engl J Med*, 2010; 362:1477–90.
5. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr. et al., Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes, *N Engl J Med*, 2011;364:907–17.
6. Yusuf S., Healey J.S., Pogue J. et al., Irbesartan in patients with atrial fibrillation, *N Engl J Med*, 2011;364:928–38.
7. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al., Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events, *N Engl J Med*, 2008;358:1547–59.
8. Cice G., Di Benedetto A., D'Isa S. et al., Effects of telmisartan added to Angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in hemodialysis patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled trial, *J Am Coll Cardiol*, 2010;56:1701–8.
9. Zoungas S., Woodward M., Li Q., Cooper M.E., Hamet P., Harrap S. et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014; 57:2465–74.
10. Long A.N., Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: Mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13:244–51.
11. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S., Galzerano A., Paparello P., Lama D. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: Focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6:113–33.
12. Asmar R., Gosse P., Topouchian J., N'tela G., Dudley A., Shepherd G.L. et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness in type 2 diabetes patients with essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2002; 3:176–80.
13. Kinouchi K., Ichihara A., Sakoda M., Kurauchi-Mito A., Murohashi-Bokuda K., Itoh H. et al. Effects of telmisartan on arterial stiffness assessed by the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res*. 2010; 33:304–12.
14. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; 363:2022–31.
15. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., Julius S. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *HOT study group. Lancet*. 1998; 351:1755–62.
16. Parati G., Bilo G., Ochoa J.E. Benefits of tight blood pressure control in diabetic patients with hypertension: Importance of early and sustained implementation of effective treatment strategies. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 2):S297–303
17. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y., Goto S.N., Umemoto T. et al. Telmisartan as a metabolic sartan: The first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7:229–35.
18. Sasaki T., Noda Y., Yasuoka Y., Irino H., Abe H., Adachi H. et al. Comparison of the effects of telmisartan and olmesartan on home blood pressure, glucose, and lipid profiles in patients with hypertension, chronic heart failure, and metabolic syndrome. *Hypertens Res*. 2008; 31:921–9.
19. Mori H., Okada Y., Arao T., Nishida K., Tanaka Y. Telmisartan at 80 mg/day increases high-molecular-weight adiponectin levels and improves insulin resistance in diabetic patients. *Adv Ther*. 2012; 29:635–44.
20. Chetty V.T., Damjanovic S., Gerstein H., Singh N., Yusuf S., Anand S.S., et al. Metabolic effects of telmisartan in subjects with abdominal obesity: A prospective randomized controlled trial. *Blood Press*. 2014;23:54–60.

**ОЖИРЕНИЕ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИНФАРКТА МИОКАРДА
(предварительные данные регистра по острому инфаркту миокарда)****НАГАЕВА Г.А.****ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан****ХУЛОСА****МИОКАРД ИНФАРКТИ ТУРЛИ ШАКЛЛАРИНИНГ СЕМИЗЛИК БИЛАН ЎЗАРО БОЎЛИҚЛИГИ
(ўткир миокард инфаркти бўйича регистрининг дастлабки маълумотлари)****Нагаева Г.А.***Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон.*

Ҳозирги замонда техник тараққиёт ўткир миокард инфаркти (ЎМИ) ривожланиши хавфининг асосий омилларидан бири бўлган семизликка дучор бўлган шахслар сони ортишини таъминлаб берди.

Тадқиқот материали ва услублари: ЎМИ ли беморлар мониторингини ўтказиш ва зарур ҳамда тўлиқ маълумот тўплаш учун РИКИАТМ ЮҚТК профилактика қилиш бўлими ходимлари томонидан махсус сўровнома – «регистр-картаси» ишлаб чиқилди. Тақдим қилинган мақолада марказ клиникаси ша-роитида даволанган ЎМИ ли беморларнинг дастлабки таҳлили маълумотлари баён қилинган. 202 та кишидан 191 таси (94,6%) да ТВИ ҳисоблаб чиқарилган. ТВИ даражасига кўра учта гуруҳ ажратилди: 1-гуруҳни нормал вазнли (ТВИ<25 кг/м²) 36 та бемор (191 тадан 18,8%) (назорат гуруҳи); 2-гуруҳни ортиқча вазнли (ТВИ=25–30 кг/м²) 84 та бемор (191 тадан 44,0%); 3-гуруҳни турли даражада ифода-ланган семизликка эга (ТВИ>30 кг/м²) 71 та бемор (191 тадан 37,2%) ташкил қилди. Фарқлар p<0,05 да ишончли деб ҳисобланди.

Натижалар. Аёлларда ЎМИ эркакларга нисбатан 2,6 марта камроқ ва 8,7 йил кечроқ ривожланишига қарамай, уларда семизлик кўпроқ қайд этилади, эркакларда эса кўпроқ ортиқча тана вазн кузатилади. ЎМИ да беморлар ёши ва ортиқча тана вазни мавжудлиги ўртасида тескари боғлиқлик аниқланди (p>0,05), яъни тана вазни ортиши билан беморлар ёши камайган. ЎМИ ли беморларда вазн ортиши билан айниқса углеводлар алмашинуви бузилиши билан боғлиқ коморбид патологиянинг ортиши қайд этилди (p<0,0001). ЎМИ нинг оғирроқ шакли (Qли ЎМИ) ТВИ>25 кг/м² бўлган шахсларда кўпроқ куза-тилди, бунда вазн тоифасига боғлиқ бўлмаган ҳолда олдинги девор ЎМИ ривожланиши учун энг заиф жой бўлиб ҳисобланди; орқа девор ҳам ортиқча тана вазнли, ҳам семизликка эга беморларда патоло-гик жараёнга жалб қилинди; чўққи сегмент энг кўп ҳолларда фақат семизликка эга шахсларда шикаст-ланди.

Хулоса. Семизлик маълум даражада замонавий социумнинг эпидемияси ҳисобланади. Унинг ЎМИ каби ўткир юрак-қон томир фалокатлари ўтказган беморлар ҳаёт сифатига, прогнозига ва консерватив ёки кам инвазив даволаш услублари самарадорлигига таъсири ҳозирги кунгача баҳсли ҳисобланади, бу эса ушбу муаммони янада чуқурроқ ўрганишни талаб этади.

Калит сузлари: асосий омилларидан бири бўлган семизликка дучор бўлган шахслар сони, тараққиёт ўткир миокард инфаркти, махсус сўровнома – «регистр-картаси».

SUMMARY**OBESITY IN THE RELATIONSHIP WITH DIFFERENT FORMS OF MYOCARDIAL INFARCTION
(preliminary registry data on acute myocardial infarction)****Nagaeva G.A.***Republican specialized scientific and practical medical center of cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.*

In today's world, the growth of technical progress has provided an increase in the number of people with obesity, which is one of the main risk factors for the development of acute myocardial infarction (AMI).

Material and methods: A special questionnaire – a «registry card» was developed for monitoring patients with AMI and collecting the necessary and complete information from employees of the CVD Prevention Department. The presented article describes the data of a preliminary analysis of patients with AMI treated in the clinic. Of the 202 people, 191 (94.6%) had a BMI calculated. Depending on the level of BMI, three groups were selected: 1g. (BMI<25 kg/m²) – 36 (18.8% of 191) patients with AMI with normal weight (control group); 2 g. (BMI=25–30 kg/m²) – 84 (44.0% from 191) overweight people; 3 g. (BMI> 30 kg/m²) – 71 (37.2% of 191) people with obesity. Differences were considered significant at p<0,05.

Results: Despite the fact that AMI developed in women 2.6 times less frequently and 8.7 years later in age than in men, nevertheless, obesity in women was recorded more often, while in men overweight prevailed.



In AMI between the age of the respondents and the presence of increased weight, an inverse relationship was revealed ($p > 0.05$), i.e., as the weight category increased, the age of the patients decreased. In patients with AMI, as the weight increased, there was an increase in comorbid pathology, especially associated with impaired carbohydrate metabolism ($p < 0.0001$). A more severe form of AMI (AMI with Q) was more often recorded in persons with a BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, while the front wall was the most vulnerable to the development of AMI, regardless of the weight category of patients. The back wall was involved in the pathological process both in individuals with overweight and in patients with obesity. The apical segment in the largest number of cases was only affected in people with obesity.

Conclusion: Obesity is a kind of epidemic of modern society. Its effects on the quality of life, prognosis and effectiveness of conservative or minimally invasive treatment methods in patients with acute cardiovascular catastrophes, such as AMI, are still a very controversial issue that requires further more in-depth study and analysis.

Key words: an increase in the number of people with obesity, the risk factors for the development (AMI), a special questionnaire – a «registry card».

РЕЗЮМЕ

ОЖИРЕНИЕ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИНФАРКТА МИОКАРДА (предварительные данные регистра по острому инфаркту миокарда)

Нагаева Г.А.

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

В современном мире рост технического прогресса обеспечил увеличение числа лиц с ожирением, которое является одним из основных факторов риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Материал и методы: Для проведения мониторинга больных с ОИМ и сбора необходимой и полноценной информации сотрудниками отдела профилактики ССЗ РСНПМЦК был разработан специальный опросник – «карта-регистра». В представленной статье описаны данные предварительного анализа больных с ОИМ, пролеченных в условиях клиники центра. Из 202 человек у 191 (94,6%) был вычислен ИМТ. В зависимости от уровня ИМТ были выделены три группы: I группа. (ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$) – 36 (18,8% от 191) больных ОИМ с нормальным весом (группа контроля); II группа. (ИМТ = $25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$) – 84 (44,0% от 191) человека с избыточным весом; III группа. (ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$) – 71 (37,2% от 191) человек с ожирением различной степени выраженности. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты: Несмотря на то, что у женщин ОИМ развивался в 2,6 раза реже и по возрасту на 8,7 лет позже, чем у мужчин, тем не менее ожирение у женщин регистрировалось чаще, в то время как у мужчин превалировал избыточный вес. При ОИМ между возрастом респондентов и наличием повышенного веса была выявлена обратная зависимость ($p > 0,05$), т.е., по мере увеличения весовой категории, возраст пациентов уменьшался. У больных с ОИМ по мере увеличения веса отмечался рост коморбидной патологии, особенно связанной с нарушением углеводного обмена ($p < 0,0001$). Более тяжелая форма ОИМ (ОИМ с Q) чаще регистрировалась у лиц с ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$, при этом передняя стенка оказалась самой уязвимой для развития ОИМ, независимо от весовой категории пациентов; задняя стенка вовлекалась в патологический процесс как у лиц с наличием избыточного веса, так и у больных с ожирением; верхушечный сегмент в наибольшем количестве случаев поражался только у лиц с ожирением.

Заключение: Ожирение является своего рода эпидемией современного социума. Его влияния на качество жизни, прогноз и эффективность консервативных или малоинвазивных методов лечения у больных с острыми сердечно-сосудистыми катастрофами, такими как ОИМ, по сей день является весьма дискуссионным вопросом, что требует дальнейшего более углубленного изучения и анализа.

Ключевые слова: увеличение числа лиц с ожирением, риск развития (ОИМ), опросник «карта-регистра».

Актуальность. Ожирение в настоящее время является эпидемией во многих странах, что стало одной из главных проблем всемирного здравоохранения, так как ассоциируется с высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. В мире распространенность ожирения выросла более чем в 2 раза за период с 1980 по 2014 гг. [2]. Ожирение рассматривается и как фактор риска высокой смертности среди населения в целом. Самый низкий уровень смертности наблюдается при индексе массы тела (ИМТ) в диапазоне $20\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ (некурильщики в американских и ев-

ропейских популяциях) и возрастает ниже и выше этого диапазона [3, 4].

В госпитальном периоде острого инфаркта миокарда (ОИМ) все больные относятся к группе высокого риска, в связи с этим продолжается поиск методов улучшения прогноза среди данной категории больных, выявление больных с неблагоприятным течением заболевания, а также методов индивидуализации лечебных подходов [52]. Однако необходимо подчеркнуть, что в большинстве работ, посвященных проблеме ОИМ, вопрос изучается с позиций «среднестатистического пациен-



та» без учета индивидуальных особенностей его соматической структуры. В то же время во многих исследованиях доказана обоснованная необходимость конституционального подхода в медицине [5–8]. В кардиологии использование конституционального деления с целью оценки различных аспектов этиологии, клинического течения ОИМ имеет место в единичных публикациях [9–11].

В нашем регистре мы попытались оценить влияние такого фактора риска, как избыточный вес/ожирение на некоторые клинико-антропометрические характеристики у больных ОИМ.

Материал и методы. Для проведения мониторинга больных с ОИМ и сбора необходимой 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 «карта-регистр»).

Объем карты-регистра занимает полных 3 листа формата 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-регистре мы постарались учесть моменты медикаментозного и инвазивно-хирургического лечения для дальнейшего сопоставления полученной информации с международными данными.

Карта-регистра 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 80 лет, госпитализированные в стационары по поводу ОИМ. ОИМ диагностировался на основании общепринятых критериев:

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

Критерии исключения

- возраст младше 18 и старше 80 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-тест 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. В представленной статье описаны данные предварительного анализа больных с ОИМ, пролеченных в условиях РСНПМЦК. Из 202 человек у 191 (94,6%) был вычислен ИМТ. В зависимости от уровня ИМТ были выделены три группы: I группа. – 36 (18,8% от 191) больных ОИМ с нормальным весом (группа контроля), ИМТ < 25 кг/м²; II группа. – 84 (44,0% от 191) человека с избыточным весом, ИМТ = 25–30 кг/м² и III группа. – 71 (37,2% от 191) человек с ожирением различной степени выраженности, ИМТ > 30 кг/м² (табл. 1).

Во всех трех группах преобладали лица мужского пола: 138/53, соответственно муж/жен. Средний возраст респондентов в целом по группе составил $60,24 \pm 10,01$ (от 27 до 80) лет. Средний возраст мужчин составил $57,83 \pm 9,61$ лет, а у женщин – $66,53 \pm 8,19$ лет ($p < 0,0001$). Количество лиц с нормальным весом в мужской популяции составило 26 (18,8% от 138); с избыточным весом – 64 (46,4% от 138) и с наличием ожирения – 48 (34,8% от 138) человек. Среди женщин аналогичные показатели составили – 10; 20 и 23 (18,9%; 37,7% и 43,4% от 53) соответственно (табл. 1). Как видно из представленных данных, среди мужчин наибольшее число пришлось на пациентов с избыточным весом, напротив, среди женщин наибольшее число пришлось на пациенток с нали-

чием ожирения (все $p > 0,05$). Т.е., несмотря на то, что у женщин ОИМ развивался в 2,6 раза реже и по возрасту на 8,7 лет позже, чем у мужчин, тем

не менее ожирение у женщин регистрировалось чаще, в то время как у мужчин превалировал избыточный вес.

Таблица 1

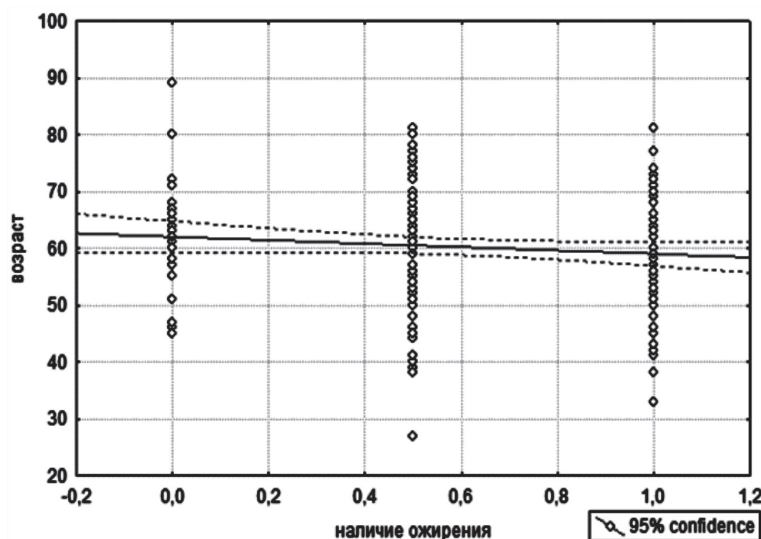
Антропометрические характеристики сравниваемых групп пациентов

Признак	1 группа (контрольная)	2 группа, ИМТ=25–30 кг/м ²	3 группа, ИМТ>30 кг/м ²
Количество б/х	n=36	n=84	n=71
Возраст, лет	62,3±9,4	60,3±10,4	59,2±9,8
Мужчины, n (%)	26 (72,2%)	64 (76,2%)	48 (67,6%)
Женщины, n (%)	10 (27,8%)	20 (23,8%)	23 (32,4%)
Рост, см	167,06±5,57	169,07±7,84	167,31±8,28
Вес, кг	65,42±6,65	78,93±8,15**	95,55±11,73
ИМТ, кг/м ²	23,39±1,47	27,56±1,47**	34,11±3,23**
Ожир.1ст., n (%)	–	–	44 (62,0% от 71)
Ожир.2ст., n (%)	–	–	23 (32,4% от 71)
Ожир.3ст., n (%)	–	–	4 (5,6% от 71)
Ср.ст.ожирения	–	–	1,44±0,60
ПИМ в анамнезе	5 (13,9%)	11 (13,1%)	10 (14,1%)
СД 2т.	3 (8,33%)	24 (28,6%)*	23 (32,4%)*
АГ	28 (77,8%)	68 (81,0%)	65 (91,5%)

Примечания: б/х – больных; n – количество больных; ИМТ – индекс массы тела; ст. – степень; ПИМ – перенесенный инфаркт миокарда; СД 2т – сахарный диабет второго типа; АГ – артериальная гипертензия; * и ** – достоверность различий при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ в сравнении с данными 1 группы (группы контроля).

При проведении корреляционного анализа между возрастом респондентов и наличием повышенного веса была выявлена обратная зависимость, не достигавшая, однако, уровня досто-

верности (рис.1), т.е., по мере увеличения весовой категории возраст пациентов уменьшался и ожирение встречалось у более молодых респондентов (табл.1).



Примечания: по оси X – под цифрой «0» – пациенты с нормальным весом; под цифрой «0,5» – пациенты с наличием избыточного веса и под цифрой «1» – пациенты наличием ожирения; – по оси Y – возраст пациентов

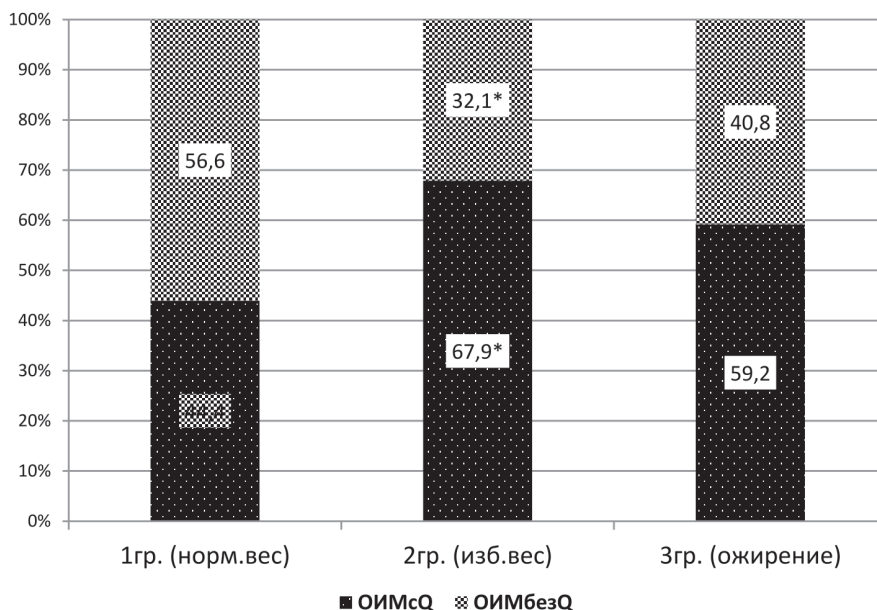
Рис. 1. График корреляционной зависимости между возрастом респондентов и наличием ожирения.
 $p = 0,131$; $r = -0,109$; $t = -1,513$

Из анамнестических данных было установлено, что группы оказались сопоставимы по количеству ранее перенесенных в анамнезе инфарктов миокарда (ПИМ). Число пациентов с наличием ПИМ в анамнезе составило порядка 13–14% (табл. 1).

Оценка сопутствующих коморбидных состояний установила, что артериальная гипертензия (АГ) имелась свыше, чем у 75% респондентов, при этом по мере увеличения веса пациентов наблюдалось увеличение количества лиц с АГ (с 77,8% у больных I группы до 81,0% у больных II группы и до 91,5% у больных III группы; оба $p > 0,05$) и в наибольшем количестве случаев она регистрировалась у лиц с ожирением (табл. 1). Нарушения углеводного обмена характеризовались ярко-выраженной зависимостью с увеличением веса. А именно, у лиц II группы количество больных с на-

личием СД 2 типа оказалось в 8 раз больше, чем у респондентов с нормальной весовой категорией; аналогичная тенденция наблюдалась и у больных III группы (оба $p < 0,05$). Т.о., у больных с ОИМ по мере увеличения веса отмечался рост коморбидной патологии, особенно связанной с нарушением углеводного обмена.

Из 191 обследованных, у 115 (60,2%) был диагностирован ОИМсQ и у 76 (39,8%) – ОИМ без Q. Оценка встречаемости различных форм ОИМ в анализируемых группах установила, что ОИМсQ чаще наблюдался среди лиц 2-й и 3-й групп, т.е. с ИМТ > 25 кг/м². Напротив, ОИМ без Q чаще встречался у лиц с нормальным весом (рис. 2). Из вышеизложенного вытекает, что более тяжелая форма ОИМ (ОИМ с Q) чаще регистрировалась у лиц с повышенным весом.



Примечание: данные представлены в процентном соотношении;

* – достоверность различий при $p < 0,05$ при сравнении с данными группы контроля.

Рис. 2. Встречаемость различных форм ОИМ в зависимости от весовой категории пациентов.

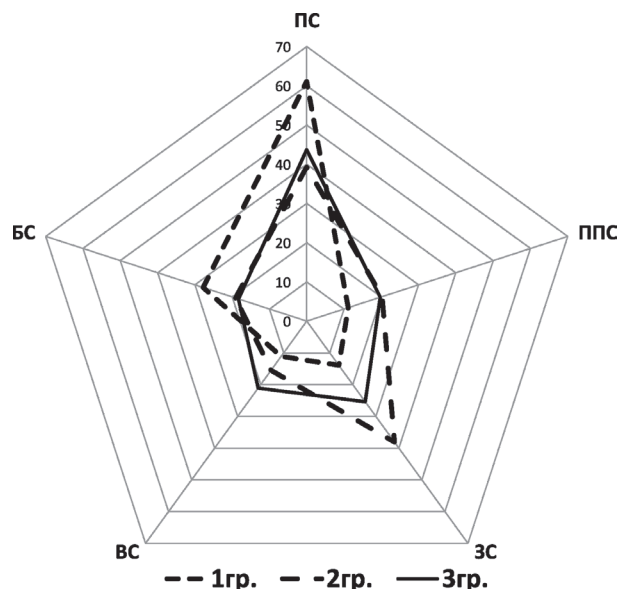
Более углубленный анализ сравниваемых групп пациентов в зависимости от локализации поражений установил (рис.3), что для лиц с нормальным весом наиболее часто ОИМ регистрировался по передней (61,1%) и боковой (27,8%) стенкам. Для пациентов II группы (лиц с избыточным весом) характерными оказались локализации по передней (39,3%) и задней (38,1%) стенкам. У респондентов III группы (с ожирением) ОИМ чаще фиксировался по передней (43,7%), задней (25,4%) стенкам и верхушечному (21,1%) сегменту. Циркулярный ОИМ во всех трех группах наблюдался очень редко (2,8%; 3,6% и 2,8%, соответственно в I-й, II-й и III-й группах). Т.е. из вышеизложенного можно сделать заключение, что передняя стенка оказалась самой уязвимой для развития ОИМ независимо от весовой категории пациентов; задняя стенка вовлекалась в патологический про-

цесс как у лиц с наличием избыточного веса, так и у больных с ожирением; верхушечный сегмент в наибольшем количестве случаев поражался только у лиц с ожирением (рис. 3).

Заключение. Несмотря на то, что у женщин ОИМ развивался в 2,6 раза реже и по возрасту на 8,7 лет позже, чем у мужчин, тем не менее ожирение у женщин регистрировалось чаще, в то время как у мужчин превалировал избыточный вес.

При ОИМ между возрастом респондентов и наличием повышенного веса была выявлена обратная зависимость ($p > 0,05$), т.е., по мере увеличения весовой категории возраст пациентов уменьшался.

У больных с ОИМ по мере увеличения веса отмечался рост коморбидной патологии, особенно связанной с нарушением углеводного обмена ($p < 0,0001$).



Примечания: данные представлены в процентном соотношении;

ПС – передняя стенка; ППС – передне-перегородочная стенка; ЗС – задняя стенка;

ВС – верхушечная стенка; БС – боковая стенка.

Рис. 3. Локализация поражений при ОИМ в зависимости от весовой категории пациентов.

Более тяжелая форма ОИМ (ОИМ с Q) чаще регистрировалась у лиц с ИМТ > 25 кг/м², при этом передняя стенка оказалась самой уязвимой для развития ОИМ, независимо от весовой категории пациентов; задняя стенка вовлекалась в патологический процесс как у лиц с наличием избыточного веса, так и у больных с ожирением; верхушечный сегмент в наибольшем количестве случаев поражен только у лиц с ожирением.

Обсуждение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции среди причин смерти в индустриально развитых странах. Среди них ведущую роль играет инфаркт миокарда, который, как известно, чаще встречается у мужчин, чем у женщин [19]. В то же время в последние годы наметился рост заболеваемости инфарктом миокарда у женщин [20,21]. Среди всех факторов риска особое место занимает ожирение, распространенность которого у женщин, как известно, выше, чем у мужчин. Согласно литературным данным, пациенты с ожирением и ОИМ обычно моложе [11]. Аналогичная картина наблюдалась и в нашем исследовании.

С возрастом, по мере ухудшения обменных процессов, отмечается рост коморбидности. Наиболее часто ИБС сочетается с АГ и СД 2 типа. Наличие АГ при СД повышает риск не только макрососудистых (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистых (диабетическая нефропатия, ретинопатия) осложнений. Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений при СД 2-го типа и во многом определяет прогноз заболевания. АГ значительно

увеличивает и без того повышенный риск заболеваемости и смертности у больных СД. У пациентов с АГ и СД 2-го типа общая смертность в 4–7 раз выше, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением и без СД [12, 13]. По данным литературы, АГ может являться как следствием, так, возможно, и причиной развития СД 2-го типа [14, 15]. В нашем регистре пациенты с нормальным весом характеризовались наличием АГ в более чем 75% случаев, а среди больных с ИМТ > 25 кг/м² наличие АГ регистрировалось более чем у 80% пациентов. Также в нашем исследовании было выявлено, что количество больных с СД 2 типа резко увеличилось (в 8 раз) у пациентов с ИМТ > 25 кг/м².

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике, подчеркивается, что ожирение среди населения приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Рекомендация по снижению веса у лиц с избыточным весом или ожирением для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий имеет доказательность Класс I, уровень А, так как снижение массы тела до нормальной (ИМТ 20–24,9 за килограмм/м²) оказывает положительное влияние на кровяное давление, и липиды плазмы, и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости [16]. Интересно, что до сих пор ни одно исследование не подтвердило снижение смертности после ИМ у пациентов, которые снизили свой вес тела [17].

Противоречивая информация о влиянии ожирения на риск развития ОИМ и особенности его



течения требует проведения исследований с качественной рандомизацией пациентов по возрасту, сопутствующей патологии, особенностям терапии и, конечно, по методу оценки ожирения. Можно предположить, что вопрос о «парадоксе ожирения», в том числе при ОИМ, будет исчерпан, если

в качестве критериев ожирения будут в большой степени учитываться параметры висцерального ожирения, негативные влияния которого на сердечно-сосудистый риск более закономерны и однозначны [4, 18], без явных парадоксов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bastien M., Poirier P., Lemieux I. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56(4): 369–81.
2. WHO. Obesity and overweight. Fact sheet N 311. Updated January 2015. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/Checked> by 10/08/2016.
3. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010; 363(23): 2211–9.
4. Чумакова Г.А., Покутнев А.П., Веселовская Н.Г. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением. *Российский кардиологический журнал* 2017, 4 (144): 75–80 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-75-80>.
5. Grzywocz P., Mizia-Stec K., Wybraniec M., Chudek J. Adipokines and endothelial dysfunction in acute myocardial infarction and the risk of recurrent cardiovascular events. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015; 16(1): 37–44.
6. Kadakia M.B., Fox C.S., Scirica B.M. et al. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Heart*. 2011; 97(21): 1782–7.
7. Carmienke S., Freitag M.H., Pischon T. et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(6): 573–85.
8. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309(1): 71–82.
9. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Kozarenko A.A., et al. Adipokines as the corrected risk factor of cardiovascular diseases. *Russian journal of cardiology* 2010; 6: 88–93. *Russian (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А. и др. Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал* 2010; 6: 88–93).
10. Aronson D., Nassar M., Goldberg T. et al. The impact of body mass index on clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010; 145(3): 476–80.
11. Herrmann J., Gersh B.J., Goldfinger J.Z. et al. Body mass index and acute and longterm outcomes after acute myocardial infarction (from the harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction trial). *Am J Cardiol*. 2014; 114(1): 9–16.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 703–713.
13. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11*. 2008. Вып. 2. С.47–53.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М., 2006. С. 344.
15. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М., 2007. С.105–110; 112–116.
16. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2016 *European Heart Journal* 2016; 37: 2315–81.
17. Bucholz E.M., Rathore S.S., Reid K.J. et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am J Med* 2012; 125(8): 796–803.
18. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Clinical significance of visceral obesity. Moscow. GEOTAR-Media. 2016. 160. Russia (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.)
19. Хаутиева Ф.М., Стародубова А.В., Кисляк О.А. «Особенности течения инфаркта миокарда у женщин с избыточной массой тела и ожирением в условиях городского стационара» *Российский Национальный конгресс кардиологов 2009. Материалы конгресса*, с. 378.
20. Gupta A., Wang Y., Spertus J.A. et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(4):337–45.
21. Doughty M., Mehta R., Bruckman D. et al. Acute myocardial infarction in the young – The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143(1):56– 62. PMID: 11773912.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ПОТЕНЦИАЛ СНИЖЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА НОВЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

КУРБАНОВ Р.Д., ТРИГУЛОВА Р.Х.

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

ХУЛОСА

ЯНГИ ГИПОГЛИКЕМИК ДОРИЛАРНИНГ ЮРАК-ҚОН ТОМИР ХАВФИНИ КАМАЙТИРИШ ПОТЕНЦИАЛИ Курбанов Р.Д., Тригулова Р.Х.

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

Янги диабетга қарши дориларнинг юрак касалликларига нисбатан хавфсизлиги бўйича сўнги халқаро тадқиқотлар натижаларига кўра 2-типтаги қандли диабетни (ҚД) даволаш қўлланмалари сезиларли даражада ўзгарди ва диабетга қарши дори-воситаларни танлашда қабул қилинадиган қарорлар тўғрисида муҳим клиник маълумот шу қўлланмаларда кўрсатилди. Хусусан, SGLT2 қўлланилган тадқиқотлардаги натижаларни таҳлил қилганда умумий юрак-қон томир касалликлари оқибати ўзгариши юрак етишмовчилиги декомпенсацияси сабабли бўлган госпитализациялар сонининг камайиши билан, шунингдек, GLP-IRA қўлланилган тадқиқотларда нофатал миокард инфарктини ривожланиш хавфи камийиши билан намоён бўлди. Бу фарқ беморнинг клиник ҳолатига қараб индивидуал хавфни аниқлашда кардиологлар учун клиник аҳамиятига эга.

Калитли сузлар: 2-типтаги қандли диабет, юрак кон-томир касалликларнинг оқибати, глюкагонга ухшаш 1-пептиди, натрий глюкозанинг 2-котранспортерини ингибитори, салбий юрак кон-томир ходиса.

SUMMARY

REDUCTION POTENTIAL OF CARDIOVASCULAR RISK DUE TO NEW SUGAR-REDUCING DRUGS

Kurbanov R.D., Trigulova R.Kh.

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

Recent international studies on the cardiological safety of new antidiabetic drugs have significantly changed the guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) and they have provided important clinical information about decision making regarding the choice of antidiabetic drugs. In particular, when analyzing the results of studies that used SGLT2, it is indicated that the improvement in overall cardiovascular outcomes was associated with a decrease in the number of hospitalizations for heart failure and also in those studies that used the GLP-IRA, there was a decrease in the risk of nonfatal myocardial infarction. This difference is of significant clinical importance for cardiologists in determining individual risk based on the patient's clinical condition.

Keywords: Type 2 diabetes, Cardiovascular outcomes trial, Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, adverse cardiovascular event

РЕЗЮМЕ

ПОТЕНЦИАЛ СНИЖЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА НОВЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Курбанов Р.Д., Тригулова Р.Х.

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

Последние международные исследования кардиологической безопасности новых антидиабетических препаратов в значительной степени изменили ориентиры по лечению сахарного диабета 2 типа (СД 2) и предоставили важную клиническую информацию о принятии решений относительно выбора. В част-



ности, улучшение общих сердечно-сосудистых исходов было связано со снижением числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при анализе исследований в которых применялись ингибиторы SGLT2, а снижение риска развития нефатального инфаркта в исследованиях с использованием GLP-1RA. Эта разница имеет важное клиническое значение для кардиологов при определении индивидуального риска с учетом клинического состояния пациента.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, исследования сердечно-сосудистых исходов, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, неблагоприятное сердечно-сосудистое событие

С 2008 года агентством по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов министерства здравоохранения США (FDA), и в последующем Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) было принято решение, что все новые методы лечения СД 2 должны рассматриваться сквозь призму сердечно-сосудистой (СС) безопасности, а проводимые крупномасштабные исследования по СС исходам подвергаться строгой оценке, прежде чем их результаты будут предоставлены для широкого пользования.

В исследованиях CVOT (Cardiovascular Outcomes Trials), которые проводились с новыми препаратами для лечения СД 2 типа и, в частности, с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) (эмпаглифлозин) [1], канаглифлозин [2], а также с агонистами рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1RA) [3, 4] было описано благоприятное действие на показатели СС системы и прогноз. Исследователи предполагают, что полученные превосходства (for superiority) по последним требованиям FDA и EMA) на сердечно-сосудистых исходах могут оказать влияние на изменение парадигмы в лечении диабета и принятие решений при выборе антидиабетических препаратов для улучшения кардиологического прогноза [5].

Эти классы препаратов значительно отличаются по своему фармакологическому действию. Конечно, ингибиторы SGLT2, принимаемые перорально, имеют некоторые преимущества перед классом GLP-1RA, которые вводятся подкожно. Однако мы кардиологи, должны учитывать имеющиеся преимущества каждого из этих классов препаратов по их влиянию на сердечно-сосудистые исходы и назначать их с учетом наибольшего эффекта соответствующим группам пациентов.

Подробные биологические характеристики GLP-1 и предлагаемые способы действия GLP-1RA на метаболизм и параметры сердечно-сосудистой системы были проанализированы в доклинических и клинических исследованиях и обобщены в работах [6, 7].

В исследованиях LEADER (лираглутид) и SUSTAIN-6 (семаглутид) [3, 4] препараты GLP-1RA быстро и значительно снижали уровень HbA 1c по сравнению с плацебо. Частота развития ретинопатий была статистически незначимо ниже в группе лираглутида по сравнению с группой плацебо (ОР 1,15 при 95% ДИ от 0,87 до 1,52; $p=0,33$), в то

время как пациентам, принимавшим семаглутид, чаще назначали фотокоагуляцию сетчатки и интравитреальное фармакологическое лечение. Патфизиологическое обоснование данного феномена объяснить очень сложно. В остальном профиль безопасности семаглутида мало отличался от других GLP1-агонистов.

В анализируемых исследованиях GLP-1RA, так же как и ингибиторы SGLT2 [1, 2, 8], незначимо снижал систолическое и диастолическое артериальное давление. Кроме того, анализируемый GLP-1RA (лираглутид) также незначимо (всего на 3 уд/мин), но увеличивал частоту сердечных сокращений, что, возможно, связано со снижением уровня артериального давления, хотя более точный механизм, как пишут авторы, все еще неясен.

Снижение веса тела в исследованиях при назначении GLP-1RA и ингибиторов SGLT2 было очевидным. Предполагается, что механизм уменьшения массы тела при приеме ингибиторов SGLT2, в частности канаглифлозина, в основном обусловлен сокращением объема плазмы на фоне устойчивого снижения гликемии натощак и экскреции глюкозы мочой, а дапаглифлозина – уменьшением массы жира тела, которое определялось с помощью биоимпедансометрии и изменения мышечной массы помощью компьютерной томографии брюшной полости [9, 10]. Потеря массы тела, связанная с GLP-1RA, имеет другие причины, и по меньшей мере частично связана с центральной нервной системой (ЦНС). Интересно, что GLP-1RA снижают аппетит и потребление пищи благодаря передаче сигналов подавления аппетита в дугообразном ядре [11], что ведет к улучшению инсулинорезистентности и параметров липидного профиля (например, снижение уровня триглицеридов).

Снижение массы тела, связанное с приемом GLP-1RA, различалось в исследованиях по изучению сердечно-сосудистых исходов. В исследовании LEADER (средняя доза лираглутида: 1,78 мг один раз в день) средняя масса тела снижалась от исходного уровня на 2,3 кг в течении 3 лет приема, а в исследовании SUSTAIN-6 (по 0,5 и 1,0 мг семаглутида один раз в неделю) на 3,6 и 4,9 кг через 2 года наблюдения соответственно. По полученным результатам складывается мнение, что влияние семаглутида на снижение массы тела является относительно быстродействующим, зависит и от дозы, и от большего сродства альбумина к семаглутиду по сравнению с лираглутидом [12].

В экспериментальном исследовании на мышах применение лираглутида оказывало влияние на воспалительные процессы, протекающие в интимае сосудов и подавляло неоинтимальную гиперплазию в результате улучшения биодоступности оксида азота [13]. Возможно именно это воздействие на эндотелиальную дисфункцию впоследствии привело к антиатеросклеротическим эффектам у пациентов с СД 2 и благоприятному влиянию на параметры сердечно-сосудистой системы [14].

Несмотря на то что исследования по оценке сердечно-сосудистых исходов (безопасности) с использованием ингибиторов GLP-1RA (LEADER и SUSTAIN-6) и ингибиторов SGLT2 (EMPA-REG OUTCOME и CANVAS) показали значительное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки, состоящей из сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД 2 с высоким риском сердечно-сосудистых событий, эффекты лечения различались не только между классами препаратов, но и между разными представителями одного и того же класса [15, 16].

Например, в исследованиях с ингибиторами SGLT2 было зарегистрировано снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (CH), в то время как влияние GLP-1RA на госпитализацию по поводу CH было нейтральным [17]. Авторы связывают такое несоответствие между классами по влиянию на точки MAAC (major adverse cardiac event) с эффективностью мочегонного действия или увеличением частоты сердечных сокращений, т.е. с теми параметрами, которые обычно оказывают большее влияние при оценке лечения больных с сердечной недостаточностью.

В исследовании Margulies KB с лираглутидом было показано, что его применении у пациентов с СД 2 типа с прогрессирующей сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка связано с повышенным риском смерти или повторных госпитализаций при CH [18]. Тогда как в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6 показано снижение развития инфаркта миокарда и инсульта.

Как GLP-1RA, так и ингибиторы SGLT2 в равной мере оказывали нефропротекцию [1, 2, 4, 19].

Таким образом, суммируя результаты исследований по GLP-1RA, можно констатировать, что улучшение кардиоваскулярной безопасности обеспечивалось в основном за счет снижения атеросклеротических событий, тогда как ингибиторы SGLT2 улучшали результаты по кардиобезопасности, главным образом, за счет снижения госпитализаций, связанных с прогрессированием сердечной недостаточности.

В табл. 1 представлен анализ основных результатов проведенных исследований по сердечно-сосудистым исходам при применении новых классов сахароснижающих препаратов.

Среди четырех завершенных исследований два (LEADER и SUSTAIN-6) продемонстрировали значительное снижение риска MACE [3, 4], кроме (EXSCEL) с ликсисенатидом, в котором риск развития MACE был не в такой степени низким [20]. В SUSTAIN-6 лечение семаглутидом уменьшало риск MACE на 26% в течение короткого периода наблюдений (в среднем 2,1 года). Тогда как в исследовании ELIXA [21] в течение периода наблюдений (2,1 года) у пациентов с СД 2 типа с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) добавление ликсисенатида к обычному лечению существенно не изменило частоту серьезных сердечно-сосудистых событий или других серьезных нежелательных явлений. Это указывает на возможность того, что кратковременный характер усиления активации GLP-1 был недостаточным для снижения частоты сердечно-сосудистых событий, помимо улучшения гликемического метаболизма.

Однако, по сравнению с другими исследованиями с GLP-1RA, исследование ELIXA включало пациентов с СД 2 с недавним ОКС, что позволяет предположить, что их риск сердечно-сосудистых заболеваний был слишком серьезным, чтобы продемонстрировать просто снижение сердечно-сосудистых событий при краткосрочном фармакологическом вмешательстве. Кроме того, число пациентов, получавших статины, было значимо высоким (>90%) и уровень HbA 1c был ниже (<8,0%), чем у пациентов в других исследованиях. Такие различия в схемах испытаний и историях болезни групп пациентов могут быть основной детерминантой расхождения в результатах, хотя точные причины в настоящее время не совсем ясны. В более недавнем исследовании EXSCEL смертность от всех причин была статистически снижена на 14%, а смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшена на 12% [20]. Аналогичные результаты были получены в исследовании LEADER, но не в исследовании SUSTAIN-6 [3, 4].

Обращает на себя внимание тот факт, что в исследовании LEADER более 80% пациентов получали вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий, тогда как в исследовании SUSTAIN-6 это число составило 60%. Также интересно, что среди всех исследований CVOT с ингибиторами SGLT2 исследование EMPA REG OUTCOME, в котором почти все пациенты имели в анамнезе сердечно-сосудистые события в начале исследования, было зарегистрировано заметное снижение смертности от всех причин и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1].

С другой стороны, в исследовании CANVAS у одной трети пациентов ранее не было случаев сердечно-сосудистых заболеваний, и не продемонстрировано существенное снижение риска неблагоприятных кардиологических исходов [2].

Сравнительный анализ завершенных и опубликованных исследований по сердечно-сосудистой безопасности с GLP-1RA и ингибиторами SGLT2

	ГПП-1RA				Ингибитор SGLT2	
	Один раз в день		Один раз в неделю		EMPA-REG OUTCOME [15] (эмпаглифлозин)	CANVAS [22] (канаглифлозин)
	ELIXA [21] (ликсисенатид)	LEADER [3] (лираглутид)	SUSTAIN-6 [4] (семаглутид)	EXSCEL [20] (эксенатид)		
Количество пациентов	6058	9340	3297	14752	7020	10142
Средняя продолжительность наблюдения (лет)	2,1	3,8	2,1	3,2	3,1	2,4
Ключевые слова	СД 2 с недавно перенесенным ОКС	СД 2 с высоким риском ССЗ	СД 2 с высоким риском ССЗ	СД 2 с высоким риском ССЗ	СД 2 с ССЗ	СД 2 с высоким риском ССЗ
Первичное ССЗ (%)	100	81	60	73	99	66
Средний базовый уровень HbA1c (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	8,1	8,2
Использование метформина (%)	66	76	73	77	74	77
Использование статинов (%)	93	72	73	74	77	75
Использование ингибитора РААС (%)	85	83	84	80	81	80
Результаты (ОР [95% ДИ])						
МАСЕ	1,02 [0,89–1,17]	0,87 [0,78–0,97]	0,74 [0,58–0,95]	0,91 [0,83–1,00]	0,86 [0,74–0,99]	0,86 [0,75–0,97]
Сердечно-сосудистая смерть	0,98 [0,78–1,22]	0,78 [0,66–0,93]	0,98 [0,65–1,48]	0,88 [0,76–1,02]	0,62 [0,49–0,77]	0,87 [0,72–1,06]
Инфаркт миокарда	1,03 [0,87–1,22]	0,86 [0,73–1,00]	0,74 [0,51–1,08]	0,97 [0,85–1,10]	0,87 [0,70–1,09]	0,85 [0,69–1,05]
Инсульт	1,12 [0,79–1,58]	0,86 [0,71–1,06]	0,61 [0,38–0,99]	0,85 [0,70–1,03]	1,18 [0,89–1,56]	0,90 [0,71–1,15]
Смерть от всех причин	0,94 [0,78–1,13]	0,85 [0,74–0,97]	1,05 [0,74–1,50]	0,86 [0,77–0,97]	0,68 [0,57–0,82]	0,87 [0,74–1,01]
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	0,96 [0,75–1,23]	0,87 [0,73–1,05]	1,11 [0,77–1,61]	0,94 [0,78–1,13]	0,65 [0,50–0,85]	0,67 [0,52–0,87]
Композитные почечные исходы	–	0,78 [0,67–0,92]	0,64 [0,46–0,88]	–	0,61 [0,53–0,70]	0,60 [0,47–0,77]

Поэтому можно предположить, что снижение риска смертности от всех причин и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний после фармакологического вмешательства (сахароснижающий препарат) зависит, по крайней мере частично, от наличия сердечно-сосудистых событий в начале исследования. В исследовании EXSCEL >70% пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистые события, и число их было выше, чем в исследованиях SUSTAIN-6 и CANVAS. Более того, анализ в подгруппах показал, что лечение эксенатидом в численном отношении лучше предотвращало МАСЕ у пациентов с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с пациентами без них, хотя статистически значимого эффекта лечения между подгруппами не было [20]. Аналогичная тенденция была также продемонстрирована в анализе подгрупп исследования

CANVAS [22]. Наконец, эффект лечения GLP-1RA по снижению госпитализаций по поводу сердечной недостаточности был последовательно нейтральным во всех исследованиях [3, 4, 20, 21].

Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что GLP-1RA обладают превосходным (for superiority) профилактическим действием на сердечно-сосудистые события, связанные с атеротромбозом и могут улучшить прогноз сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2 с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых событий (кроме ОКС). Но, такие терапевтические эффекты могут быть очевидными только при сравнении результатов исследований с другим классом препаратов на основе инкретина, а именно ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) [23].

Оценка причин несоответствия между результатами CVOT с GLP-1RA и ингибиторами DPP-4

остаётся сложной задачей. Оба являются сахароснижающими препаратами, входящими в большой класс инкретиннов. Тем не менее, исследования по кардиоваскулярной безопасности демонстрируют различные результаты.

В отличие от исследований сердечно-сосудистых исходов с GLP-1RA, у пациентов с ингибиторами DPP-4 была продемонстрирована стойкая неполноценность как в первичном комбинированном исходе, так и в отдельных компонентах по сравнению с плацебо, и даже было показано некоторое неожиданное увеличение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, острый панкреатит и гипогликемия [23]. Однако точные механизмы, с помощью которых оба этих класса оказывают свои противоречивое воздействие на безопасность сердечно-сосудистых заболеваний, остаются неизвестными. Может быть есть ещё и другие механизмы, связанные с повышением глюкагоноподобного пептида и его негликемическими эффектами [24].

Racker M. [25] недавно выдвинул интересную гипотезу о том, что ингибиторы DPP-4 потенцируют некоторые эндогенные пептиды, такие как фактор-1, полученный из стромальных клеток, в дополнение к активации GLP-1. И что неблагоприятный эффект от воздействия этих пептидов на такие параметры как воспаление, фиброз, нестабильность, увеличение бляшек и симпатическая активность может преобладать над кардиоваскулярным защитным эффектом GLP-1, что может

привести к возникновению сердечно-сосудистых осложнений и сердечной недостаточности.

Анализируя результаты исследований CVOT с использованием препаратов на основе инкретина можно предположить, что клинический приоритет GLP-1RA выше для больных с СД 2 типа с более высоким риском сердечно-сосудистых событий. Подтверждением этого факта являются публикации с дулаглютидом (0,75 мг один раз в неделю), рассматриваемого и как экономически более эффективного в сравнении с инсулином гларгин [26].

Таким образом, последние опубликованные результаты исследований с GLP-1RA по кардиоваскулярной безопасности демонстрируют многообещающие преимущества в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2. В связи с этим GLP-1RA, наряду с ингибиторами SGLT2, были включены в список терапии второй линии у пациентов с СД 2 с установленным атеросклеротическим заболеванием сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Учитывая особенности фармакологического воздействия препаратов и их влияние на показатели сердечно-сосудистой системы, которые интерпретируются на основании результатов проведенных CVOT анализируемые классы сахароснижающих препаратов следует применять с учетом особенностей пациента и переносимости препарата. Представляет интерес анализ клинической безопасности GLP-1RA у пожилых людей с учетом кардиоваскулярной безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., Mattheus M., Devins T., Johansen O.E., Woerle H.J. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. de Zeeuw D., Fulcher G., Erondy N., Shaw W., Law G., Desai M., Matthews D.R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
- Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jodar E., Leiter L.A., Lingvay I., Rosenstock J., Seufert J., Warren M.L. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834–1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
- American Diabetes Association 9. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes–2018. *Diabetes care.* 2018;41(Suppl 1):S86–S104. doi: 10.2337/dc18-S009.
- Davidson M.H. Cardiovascular effects of glucagonlike peptide–1 agonists. *Am J Cardiol.* 2011;108(3 Suppl):33b–41b. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.046.
- Htike Z.Z., Zaccardi F., Papamargaritis D., Webb D.R., Khunti K., Davies M.J. Efficacy and safety of glucagon-like peptide–1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):524–536. doi: 10.1111/dom.12849.
- Mazidi M., Rezaie P., Gao H.K., Kengne A.P. Effect of sodium-glucose cotransport–2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):e004007. doi: 10.1161/JAHA.116.004007.
- Bolinder J., Ljunggren O., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., Sjostrom C.D., Sugg J., Parikh S.

- Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(2):159–169. doi: 10.1111/dom.12189.
10. Sha S., Polidori D., Heise T., Natarajan J., Farrell K., Wang S.S., Sica D., Rothenberg P., Plum-Morschel L. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(11):1087–1095. doi: 10.1111/dom.12322.
 11. Secher A., Jelsing J., Baquero A.F., Hecksher-Sorensen J., Cowley M.A., Dalboge L.S., Hansen G., Grove K.L., Pyke C., Raun K. et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473–4488. doi: 10.1172/JCI75276.
 12. Lau J., Bloch P., Schaffer L., Pettersson I., Spetzler J., Kofoed J., Madsen K., Knudsen L.B., McGuire J., Steensgaard D.B. et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *J Med Chem.* 2015;58(18):7370–7380. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00726.
 13. Kushima H., Mori Y., Koshibu M., Hiromura M., Kohashi K., Terasaki M., Fukui T., Hirano T. The role of endothelial nitric oxide in the anti-restenotic effects of liraglutide in a mouse model of restenosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):122. doi: 10.1186/s12933-017-0603-x.
 14. Lambadiari V., Pavlidis G., Kousathana F., Varoudi M., Vlastos D., Maratou E., Georgiou D., Andreadou I., Parissis J., Triantafyllidi H. et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):8. doi: 10.1186/s12933-017-0646-z.
 15. Kaul S. Mitigating cardiovascular risk in type 2 diabetes with antidiabetes drugs: a review of principal cardiovascular outcome results of EMPAREG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 trials. *Diabetes Care.* 2017;40(7):821–831. doi: 10.2337/dc17-0291.
 16. Sattar N., Petrie M.C., Zinman B., Januzzi J.L., Jr Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2646–2656. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.014.
 17. Lytvyn Y., Bjornstad P., Udell J.A., Lovshin J.A., Cherney DZL. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation.* 2017;136(17):1643–1658. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
 18. Margulies K.B., Hernandez A.F., Redfield M.M., Givertz M.M., Oliveira G.H., Cole R., Mann D.L., Whellan D.J., Kiernan M.S., Felker G.M. et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316(5):500–508. doi: 10.1001/jama.2016.10260.
 19. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M., Johansen O.E., Woerle H.J., Broedl U.C., Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
 20. Holman R.R., Bethel M.A., Mentz R.J., Thompson V.P., Lokhnygina Y., Buse J.B., Chan J.C., Choi J., Gustavson S.M., Iqbal N. et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
 21. Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R., Dickstein K., Gerstein H.C., Kober L.V., Lawson F.C., Ping L., Wei X., Lewis E.F. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247–2257. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.
 22. Mahaffey K.W., Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondou N., Shaw W., Fabbrini E., Sun T., Li Q. et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study). *Circulation.* 2018;137(4):323–334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
 23. Zhang Z., Chen X., Lu P., Zhang J., Xu Y., He W., Li M., Zhang S., Jia J., Shao S. et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):31. doi: 10.1186/s12933-017-0512-z.
 24. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(3):203–216. doi: 10.1111/dom.12591.
 25. Packer M. Do DPP-4 inhibitors cause heart failure events by promoting adrenergically mediated cardiotoxicity? clues from laboratory models and clinical trials. *Circ Res.* 2018;122(7):928–932. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312673.
 26. Ishii H., Madin-Warburton M., Strizek A., Thornton-Jones L., Suzuki S. The cost-effectiveness of dulaglutide versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan. *J Med Econ.* 2018;21(5):488–496. doi: 10.1080/13696998.2018.1431918.



ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

АМИНОВ А.А., МАМУТОВ Р.Ш.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии». г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ЎТКАЗИЛГАН ПОПУЛЯЦИОН ТАДҚИҚОТЛАРНИНГ АСОСИЙ ЙЎНАЛИШЛАРИ

Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.

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

Мақолада Ўзбекистон Республикасида сўнги йилларда ўтказилган популяцион тадқиқотларнинг асосий йўналишлари ва уларнинг натижалари таҳлил қилинган. Маърузалар 2019 йилнинг «Профилактик тиббиёт: бугун ва эртага» мавзусида 7–8 июль кунлари Андижон шаҳрида ўтказилган илмий-амалий анжумани материаллари тўпламидан олинган. Келтирилган тадқиқотларнинг асосий йўналишлари сифатида юрак-қонтомир касалликларининг хавф омиллари, аҳоли орасида артериал гипертониянинг тарқалганлиги, ўткир коронар синдроми ва миокард инфарктига оид саволлар, шунингдек бевақт содир бўлувчи юрак ўлимига бағишланган муаммолар таҳлили келтирилган.

Калит сўзлар: юрак-қонтомир касалликларининг хавф омиллари, артериал гипертониянинг тарқалганлиги, ўткир коронар синдроми, миокард инфарктига оид саволлар, юрак ўлимига бағишланган муаммолар.

SUMMARY

THE MAIN STRATEGIES OF POPULATIONS STUDIES IN REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Aminov A.A., Mamutov R.Sh.

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

In this article given results of analysis of main populations investigations, which was carried out by domestic researchers for the last three years and published in scientific-practical thesis's conference's digest «Preventive Medicine: today and tomorrow», taken place in Andijan, Uzbekistan in 7–8 July 2019

The main courses of investigations were researching of risk factors cardiovascular diseases, prevalence of arterial hypertension in population, acute coronary syndrome and heart attack problems, and also sudden cardiac death.

Keywords: researching of risk factors cardiovascular diseases, arterial hypertension, acute coronary syndrome, heart attack problems, sudden cardiac death.

РЕЗЮМЕ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.

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

В статье приводится анализ результатов основных популяционных исследований, которые проводились отечественными исследователями за последние годы и опубликованы в сборнике тезисов научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра», прошедшей в городе Андижан, Узбекистан, 7–8 июля 2019 г.

Основными направлениями исследований являлись изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность артериальной гипертонии среди населения, вопросы острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда, а также внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность артериальной гипертонии, вопросы острого коронарного синдрома, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть.

7–8 июля 2019 года в городе Андижан состоялась Республиканская научно-практическая конференция «Профилактическая

медицина: сегодня и завтра», на которой были широко представлены результаты ряда популяционных исследований отечественных ученых. Сре-



ди работ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) основное место заняли вопросы эпидемиологии АГ, изучение роли и места различных ФР в развитии АГ, результаты регистров острого инфаркта миокарда (ОИМ), артериальной гипертензии (АГ) и (впервые) хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Факторы риска ССЗ. В серии работ (Валиева М.Ю. и др.) изучены социально-поведенческие факторы риска (ФР) АГ среди неорганизованного населения г.Андижан. Выявленные ФР в зависимости от частоты встречаемости (ЧВ) разделены на 3 группы: I группа – сильные ФР (ЧВ–54,5%): неблагоприятный социальный статус, эпизоды употребления препаратов с гипертензивным действием, злоупотребление табакокурением, алкоголем, крепким чаем и кофе, избыточная масса тела, низкая физическая активность, гиперхолестеринемия (ГХ), употребление острой и соленой пищи; II группа – ФР средней силы (31,8%) – низкий образовательный статус, тяжелый физический труд, недостаточное употребление овощей и фруктов, преимущественное употребление мясных, мучных и жирных блюд, возраст; III группа – слабые ФР (ЧВ–13,6%) – преобладание умственного труда, плохие жилищно-бытовые условия и пол [2, 3].

Таким образом, можно резюмировать, что основное внимание ученых направлено на изучение популяционных характеристик АГ и основных ФР, поиск региональных особенностей эпидемиологии АГ, степени информированности населения о путях профилактики.

Вышеизложенное позволяет оптимизировать профилактику АГ среди населения, увеличить её контролируемость и тем самым уменьшить социально-экономические потери общества.

Артериальная гипертензия. Среди женщин фертильного возраста была изучена эпидемиология таких ФР развития АГ, как тяжелый физический труд (52%), плохие жилищно-бытовые условия (37,5%), напряженный умственный труд (31,3%) и случаи употребления препаратов с гипертензивным действием (18,5%). Это свидетельствует о необходимости учета данных ФР в первичной профилактике АГ.

В опубликованных работах для проведения адекватной первичной профилактики рекомендовано своевременное выявление среди населения групп с различной степенью риска, с учетом совокупности основных факторов, определяющих прогноз развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО). С этой целью у 125 мужчин трудоспособного возраста изучали роль таких ФР, как отягощенный семейный анамнез, ГХ, повышенное АД, избыточная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем, ЭКГ признаки гипертрофии ЛЖ. Риск развития таких тяжелых ССО как ОИМ, мозговой инсульт (МИ) достоверно возрастал с увели-

чением возраста. В группе пациентов с повышенным АД в 3 раза чаще встречались тяжелые ССО, чем у обследованных с нормальным уровнем АД.

Эпидемиология избыточной массы тела (ИМТ), как ФР предгипертензии была изучена среди неорганизованного населения г.Андижан (Валиева М.Ю.). ИМТ наблюдалась с наибольшей частотой в возрастной группе 60–69 лет (68,7%, $p < 0,001$) и в возрасте 50–59 лет (61,4%, $p < 0,001$). Среди молодежи удельный вес лиц с ИМТ был существенно ниже в возрастных группах 15–19 лет (9,5%) и 20–29 лет (20,3%, $p < 0,01$).

При изучении эпидемиологии АГ среди неорганизованного населения г.Андижана в возрасте 15–70 лет (Валиева М.Ю.), она была выявлена у 16,9% лиц. Распространенность АГ среди мужчин и женщин отличалась с статистически значимым различием и была равной 13,2% и 20,1% соответственно у мужчин и женщин ($p < 0,05$).

В работе Нуриллаевой Н.М. (с соавт.), изучен уровень знаний врачей первичного звена здравоохранения (врачей общей практики – ВОП) о ФР ИБС. Из 1640 амбулаторных карт больных с ИБС лишь в 171 (10,4%) случаях была информация о наличии ФР, хотя по записям в них можно было установить наличие у 37,5% ИМТ и у 40,2% гиподинамии; рекомендации о необходимости физической активности имелись лишь в 2% амбулаторных карт [4]. Несмотря на обнаружение повышенного уровня ХС и ТГ в крови у 72,2% пациентов, гиполипидемическая терапия была назначена только в 11% случаев. Данные результаты свидетельствуют о необходимости усиления работы среди врачей первичного звена по повышению их знаний о профилактике ИБС.

Среди опубликованных работ впервые приводятся данные об эпидемиологии ХСН по данным городской поликлиники. Среди общего числа принятых кардиологом больных удельный вес данной патологии составлял 29,8%. В 90,8% случаях при данной патологии диагноз устанавливался в условиях городской поликлиники и лишь в 9,2% случаев потребовалось стационарное обследование для диагностики ХСН [5].

Острый коронарный синдром/Острый инфаркт миокарда. Ряд работ были посвящены вопросам ОКС/ОИМ. В одной из них (Садикова Д.Т.) изучена частота встречаемости ОКС среди мужчин (58,3%) и женщин (41,6%), а также об использовании ТЛТ у госпитализированных с данной патологией (33%), [6].

Ряд работ (Салахиддинов З.С. и др.) были посвящены возрастнo-гендерным особенностям ОИМ и его атипичным клиническим формам (АКФ). У 22% больных выявлены АКФ, среди них наиболее часто встречались астматическая (32,6%) и коллаптоидная (31,5%) формы, относительно реже абдоминальная (13,6%), аритмическая (7,6%), периферическая (5,4%), безболевая (4,9%),



церебральная (4,3%) формы данной патологии. При АКФ ОИМ зарегистрирована высокая летальность, а в группах с аритмической и церебральной формами она достигала 100%. ОИМ как правило встречался чаще у мужчин (67,2%), чем среди женщин (32,6%), что соответствует многочисленным литературным данным [7].

Среди гендерных различий заболеваемости ОИМ обращает на себя внимание двукратно большая заболеваемость мужчин (67,2%), чем женщин (32,8%). Летальность от данной патологии также оказалась выше среди мужчин (27,5%) по сравнению с женщинами (15,2%).

Различным аспектам внезапной сердечной смерти (ВСС) среди населения Андижанской области были посвящены работы, выполненные под руководством Мамасолиева Н.С. Было изучено влияние региональных, возрастных, гендерных и образовательно-профессиональных факторов на частоту встречаемости ВСС у 1639 внезапно умерших лиц в возрасте ≥ 15 –90 лет. Распространенность ВСС нарастала с возрастом: если лица

в возрасте до 20 лет с ВСС составили 0,6% из общего числа умерших, то лица в возрасте 40–49 лет составили 7,3% ($p > 0.001$), а в возрасте 50–59 лет встречались около 18,1% ($p > 0.001$). Наибольшее число (29,7%) внезапно умерших составили лица в возрастной группе 70–79 лет ($p > 0.001$). Результаты изучения влияния уровня образованности населения на частоту ВСС также весьма интересны: так, если удельный вес респондентов со средним образованием был равным 69,9% среди всех умерших, то лица умершие внезапно встречались в 27,2% случаях. Изучение профессионального статуса показало, что безработные составили основную часть (72,0%) внезапно умерших, тогда как в группе «рабочие-дежкане» количество умерших значительно меньше (7,3%). Предпринимателей среди внезапно умерших насчитывалось лишь 2,0%. Полученные результаты позволяют выделить те категории населения, среди которых необходимо проведение профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Материалы научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра», Сб. тезисов 693 стр., Андижан, 2019 г.
2. Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в целях их предотвращения и профилактики. Валиева М.Ю. и соавт., там же, с.39.
3. Оценка сердечно-сосудистого риска при предгипертензии. Валиева М. Ю. и соавт., там же, с.39.
4. Степень осведомленности врачей общей практики о факторах риска. Нуриллаева Н.М., Ражабова Н.Т., там же, с.109.
5. Возможности диагностики и оптимального лечения хронической сердечной недостаточности в условиях городской поликлиники. Рахматова М.М., там же, с.121.
6. Клинико-экономические особенности острого коронарного синдрома. Садикова Д.Т. там же, с.124.
7. Возрастно-гендерные и клинико-anamnestические особенности атипичных клинических форм острого инфаркта миокарда. Салохиддинов З.С., Абдусаттаров А.А., там же, с.138.
8. Скрининг на внезапную смерть. Сообщения 1–4. Мамасолиев Н.С. и соавт. Там же, с.218–219.



ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ КЕЧИШИНИНГ ГЕНДЕР УЗИГА ХОСЛИГИ ВА УНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШИШ

БЕКМЕТОВА Ф.М., ДЖАББАРОВА Д.Х., ДОНИЁРОВ Ш.Н.

*Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Ўзбекистон*

ХУЛОСА

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ КЕЧИШИНИНГ АЁЛЛАРДА УЗИГА ХОСЛИГИ ВА УНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШИШ.

Бекметова Ф.М., Джаббарова Д.Х., Дониёров Ш.Н.

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

Юрак ишемик касаллиги аёлларда узига хос клиник кечишига эга булиб, айрим патогенетик механизмлари гендер фаркланади. Шу сабабли турли ёшдаги аёлларда ЮИКнинг кечиши ва ташхислаш узига хослигини инобатга олган ҳолда мукобил даволаш услубини танлашни, мутахассис шифокорлар билан келишилган ҳолда касалликнинг стандарт давоси билан биргаликда уринбосар гормонал терапияни кулланилиши касаллик оқибати ва беморлар ҳаёт сифатини яхшиланишига олиб келиши мумкин.

Калит сўзлар: Юрак ишемик касаллиги, уринбосар гормонал терапия.

SUMMARY

FEATURES OF THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN WOMEN AND MODERN TREATMENT APPROACHES.

Bekmetova F.M., Djabbarova D.X., Doniyorov Sh.N.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical center of Cardiology., Tashkent, Uzbekistan

Ischemic heart disease in women has a specific clinical course and some pathogenetic mechanisms are gender-specific. Thus, the choice of alternative treatment, taking into account the specifics of the diagnosis and progression of coronary heart disease in women of different ages, as well as the use of hormone replacement therapy in combination with standard treatment of the disease can lead to improved results in relation to the health and quality of life of patients.

Keywords: Ischemic heart disease, hormone replacement therapy.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ.

Бекметова Ф.М., Джаббарова Д.Х., Дониёров Ш.Н.

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

Ишемическая болезнь сердца имеет специфическое клиническое течение у женщин, причем некоторые патогенетические механизмы зависят от пола. Таким образом, выбор альтернативного лечения с учетом специфики диагностики и прогрессирования ИБС у женщин разного возраста, а также использование заместительная гормональная терапия в сочетании со стандартным лечением заболевания могут привести к улучшению результатов в отношении здоровья и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: Ишемическая болезнь сердца, заместительная гормональная терапия.

Сўнги йилларда юрак – қон томир касалликлари (ЮҚТК) ни ташхислаш ва даволашда эришилган ютуқларга қарамасдан, у жаҳон аҳолиси орасида ўлим ҳамда ногиронликнинг асосий сабабчиларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг расмий маълумотига кўра, ЮҚТК ҳисобига ривожланган ўлим ҳолати йилига 17,5 миллиондан ортиқни ташкил

этноқда [1]. Ҳозирги кунда ЮҚТКни жинсга қараб (гендер) ўзига хос кечиши жаҳон миқёсида олимлар томонидан фаол муҳокама қилинмоқда. Маълумки, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ривожланиш ҳавфи репродуктив ёшдаги аёлларда шу ёшдаги эркакларга қараганда 4 – 6 баробар, ЮИК оқибатида миокард инфаркти ривожланиши ҳавфи эса 2 баробарга кам [31]. Кўплаб ўтказилган эпи-



демиологик тадқиқотлар натижаларига кўра, аёлларда менопауза даври бошланиши юрак – қон томир касалликлари ривожланиш ҳавфини бирдан ошишига сабаб бўлади [18]. Адабиётларда келтирилган маълумотларда сўнгги икки ўн йилликда 35 – 54 ёшдаги аёлларда шу ёшдаги эркакларга қараганда ЮИК сони ошганлиги қайд этилган ва бу тухумдонлар физиологик фаолиятини табиий тухташи билан тушунтирилган [7, 19, 23, 33]. Айрим муаллифлар фикрича, аёлларда 45 ёшгача эрта бошланган менопауза (шу жумладан, жарроҳлик амалиётидан сўнг) даврида физиологик менопаузага қараганда ЮҚТК ривожланиш ҳавфи янада ошиши аниқланган. Ушбу ҳавф ўринбосар гормонлар қабул қилмайдиган аёлларда кўпроқ учраши қайд этилган [17, 32, 36]. Фремингем тадқиқоти натижаларида 40% коронар қон томир патологияси аёлларда фатал оқибат билан яқунланганлиги, шу билан бир қаторда тўсатда юзага келган ўлим холатининг 67%да коронар анамнез ўтмишдош бўлмаганлиги аниқланган [15]. Бунда бир қатор камчиликларни қайд этиш мумкин: биринчидан, репродуктив ёшдаги аёлларни ЮҚТК дан гормонлар ҳимоя қилади, – деган фикр билан, аёллар ушбу касалликларга тўлиқ текширилмайди, иккинчидан, аёлларда атеросклероз жараёни эркакларга қараганда 7 – 10 йил кеч бошланади, бироқ 65 ёшдан катта аёлларда юзага келган ўлим холатининг асосий сабаби ЮҚТК ҳисобланади, учинчидан кардиологлар гинекологик анамнез йиғмайди ва ундаги ҳавф омилларни ўз вақтида аниқламайди, шу сабабли ЮҚТКнинг илк белгилари аниқланган вақтида тегишли даво муолажалари буюрилмайди ва касалликнинг нохуш асоратлари юзага келиши учун имкон яратилади [3,9]. Америка кардиологлар уюшмаси томонидан ўтказилган эпидемиологик текширувда аёллардаги барча ўлим холатларининг тенг ярми ЮИК ҳисобига тўғри келиши, бу эса ўсма касалликлари улушидан икки баробар юқорилиги кўрсатиб ўтилган [3]. Ҳозирги кунда аёллар эмансипацияси ҳисобига стресс омилларини кўпайиши ушбу ажойиб жинс вакилларида атеросклероз, ЮИК ва артериал гипертензия (АГ) ҳасталикларини ёшарганлиги, ўзига хос клиник кечиши уларнинг ривожланиш ҳавф омилларини эрта даврларда фаол аниқланиши ва муқобил даво буюрилишини талаб этади [5,9]. Бироқ, ҳозирги кунга қадар ўтказилган кўплаб тадқиқотлар хулосаси ва ЮҚТК ни даволаш бўйича миллий тавсияларда жинсга қараб ёндашиш кўрсатилмаган. Шу сабабли ушбу касалликларни эрта ташхислаш ва даволашга гендер фарқлаб ёндашиш бўйича илмий изланишларни давом эттирилиши бугунги кун тиббиётида долзарб ҳисобланади.

Бинобарин, аёлларда нафақат менопауза, балки бир қатор омиллар, жумладан орал контрацеп-

тив воситаларни қабул қилиш, тухумдон поликистози, хомиладорлик даврида презклампсия ва метаболик бузилишлар, кеч хомиладор бўлиш, аборт, бачадон миомаси ва менопауза даврида қондаги андрогенлар миқдори ҳам ЮИК ҳавф омиллари бўлиб ҳисобланади [21,35]. Ўтказилган тадқиқотларда эркак ва аёлларда бир хил учрайдиган ЮҚТК нинг анъанавий ҳавф омилларидан айримлари, жумладан дислипидемия, чекиш, АГ, II тип қандли диабет (ҚД) аёлларда ЮИК ривожланишида алоҳида ўрин тутиши қайд этилган [26]. ЮҚТК нинг ҳавф омилларини ўрганилиши шуни кўрсатадики, аёлларда юрак – қон томир патологияси ривожланишида тухумдон фаолиятини пасайиши муҳим ҳисобланади. Бироқ, ҳозирги кунга қадар ўтказилган тадқиқотларда аёлларда менопаузадан кейинги даврларда кардиоваскуляр патологияларни кечиши кўпроқ ўрганилган бўлиб, перименопауза даврида ЮҚТК ҳавф омиллари динамикасига жуда кам эътибор қаратилган. Шу сабабли аёлларда пери-, постменопауза даврида ЮҚТК ҳавф омилларини саралаш, ЮИКни гендер ўзига хос кечишини баҳолаш, нишон аъзоларидаги оғишларни касаллик илк клиник белгилари юзага келгунга қадар аниқланиши ва муқобил даво ҳамда профилактика чораларини қўлланилиши аёллар саломатлигини мустаҳкамланиши, касалликнинг нохуш асоратлари олди олиниши ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига олиб келади.

Маълумки, аёлларда менопауза даври бошланиши қондаги эстрогенлар миқдорини камайиши билан боғлиқ бўлиб, бу даврда қатор касалликлар, жумладан ЮИК, АГ, ҚД юзага келиш эҳтимоли кескин ошади. Физиологик холатларда эстрогенлар юрак – қон томир тизимига альфа- ва бета – эстроген рецепторлари орқали маҳаллий ва тизимли таъсир кўрсатиб, ёшга боғлиқ ривожланиши мумкин бўлган кўплаб касалликлар асосида ётувчи оксидловчи стресс, эндотелиал дисфункция ва атеросклероз жараёнларини бартараф этувчи табиий антиоксидант ҳисобланади [28]. Бунда ушбу гормон таъсирида эндотелий хужайраларида азот оксиди (NO) синтези ошиб, томирларни кенгайтиради. Организмдаги юқори зичликдаги липопротеидлар миқдори қон зардобидоги эстрогенлар билан тўғри, прогестерон билан тескари пропорционал бўлиб, эстрогенлар томонидан липопротеинлипазани фаоллаштирилиши ҳисобига ёғ тўқимасининг вазни мувозанати таъминланади [13].

Дарҳақиқат, аёлларда менопауза даврида қатор юрак – қон томир касалликлари ривожланишига олиб келувчи нейрогуморал омиллар, жумладан қон зардобидоги ренин, ангиотензин II, альдостерон миқдорини ошиши кузатилади. Ушбу биологик фаол моддалар организмда ни-



шон аъзолардаги патологик ўзгаришлар юзага келишида бевосита иштирок этади. Ўтказилган тадқиқотларда қон зардобдаги альдостерон миқдори АГ билан хасталанган менопауза давридаги аёлларда жинсий гормонлар миқдори билан ишончли манфий корреляцион боғлиқлиги аниқланган [10]. Экспериментал тажрибаларда юрак ва қон томирларнинг силлиқ мушак ва эндотелий, кардиал фибробласт, макрофаг, семиз ва дендрит хужайралари ҳамда ренин – ангиотензин – альдостерон тизими таркибий қисмларида эстероген рецепторлари борлиги аниқланган [1,2]. Эстерогенлар юрак – қон томир тизими, жумладан эндотелиоцитларга таъсир қилиб, NO синтезини рағбатлантиради, сўнгги махсулот эса кучли вазодилататор хусусиятга эга бўлиб, томирлар силлиқ мушакларини бўшаштиради. Шу билан бир қаторда NO фаол шаклдаги кислород ҳосил бўлиши ва лейкоцитларни жалб этилишини камайтириши ҳисобига яллиғланишга қарши таъсир кўрсатиб, томирлар эндотелий хужайраларини дифференциаллашган пролиферацияси ҳамда ишемияланган тўқималарга миграциясини ошириш ҳисобига неоваскуляризация жараёнини кучайтиради [8]. Grodstein F. ва ҳаммуаллифлар (2007) фикрига кўра, эстерогенлар артериал, жумладан коронар қон томирларга бевосита кенгайтирувчи таъсир кўрсатади. Эстерогеннинг таъсир механизми унинг миқдорига боғлиқ бўлиб, организмга катта миқдорда юборилганда томирларга тўғридан – тўғри, кичик миқдорда эса эндотелиал омиллар фаоллигини ўзгартириши, яъни простациклин ва NO синтезини ошириши, эндотелин – 1 ва тромбоксан В–2 синтезини пасайтириши ҳисобига таъсир қилади [12]. Айрим адабиётлардаги маълумотларга кўра, аёлларда постменопауза даврида маҳаллий эстерогенлар тухумдонлар циклик фаолиятига боғлиқ бўлмаган холда миокардда ногеном йўл билан синтезланиб, кардиомиоцитлар ўлими / апоптозини камайтиради ва антиишемик ҳамда кардиопротектив таъсир кўрсатади [20,22,30]. Аёлларда эндоген эстерогенлар танқислиги атеросклероз жараёнини бирдан тезлашиши, ЮИК ривожланиши ҳисобига оғир юрак – қон томир касалликлари ҳамда ўлим холати юзага келишига сабаб бўлади [34].

Ҳозирги кунда мавжуд адабиётларда айрим ЮҚТК нинг ҳавф омиллари, жумладан яллиғланиш ва гемостатик маркерлар, эндотелиал дисфункция, гомоцистеин, микроальбуминурия, протеинурия, коронар томирлар кальцинози, артериал қаттиқлик, уйқудаги апноэ, глюкоза метаболизмни бузилиши, жигар стеатогепатози кабиларни тарқалганлиги ҳамда уларнинг клиник белгиларини намоён бўлиши яққоллиги аёл ва эркакларда бир биридан фарқ қилиши келтирилган [27]. Эпи-

демиологик маълумотларга кўра, қуйидаги ЮҚТК ҳавф омиллари аёлларда эркакларга қараганда кўп учраши аниқланган [3]:

– АГ учраш сони аёлларда ёшга қараб ва менопауза даврида ошиб бориши кузатилади (эркакларда – 39,2; аёлларда – 41,1%); – дислипидемия – аёлларда менопауза даврида қон зардобдаги атероген липопротеид (ЛП), триглицеридлар (ТГ) ошиши, юқори зичликдаги ЛП миқдорини камайтириши юзага келади. Қонда ТГни ошиши ва юқори зичликдаги ЛП камайтирини биргаликда учраши аёлларда коронар ўлим ҳавфи юқори эканлигини англатади; – қандли диабет – ушбу хасталик мавжуд аёлларда ЮҚТК ҳисобига ўлим ҳавфи 3,3, эркакларда 1,7 баробарга, ЮИК ривожланиш ҳавфи эса аёлларда 3–7, эркакларда 2–3 мартага ошади; – семизлик – тана вазни индекси (ТВИ) билан ЮИКнинг ўзаро боғлиқлиги аниқланган бўлиб, ТВИ 29 кг/м² дан ортган аёлларда коронар томирлар касаллиги ривожланиш ҳавфи ушбу кўрсаткичи 21 кг/м² бўлган аёлларга нисбатан 3,6 марта юқори бўлиши кузатилган. Худди юқоридагилар каби сигарет чекиш, нотўғри овқатланиш, спиртли ичимликлар истеъмол қилиш ва оилавий анамнез ҳам аёлларда ЮҚТК ривожланишида муҳим аҳамият касб этиб, эркакларга қараганда гендер фарқланади [4,14].

Бинобарин, кўплаб ўтказилган тадқиқотларда ЮҚТК жинсга қараб, ҳавф омилларидан то молекуляр назорат механизмигача ўзига хос кечиши қайд этилган. Шу билан бир қаторда аёл жинси EuroScore II шкаласига ЮҚТК ҳавф омилларидан бири сифатида киритилган [25]. Бироқ, миокардни гендер ўзига хос ремоделланиши жинсий гормонларга боғлиқми ёки бошқа механизмлар асосида жараён юзага келадими, бу ҳозирги кунда тўлиқ ўрганилмаган. Шу сабабли аёлларда периферик ва постменопауза даврида юзага келган ЮҚТК ни муқобил даволашда стандарт даво негизида ўринбосар гормонал терапияни қўлланилиши жаҳон олимлари орасида кенг муҳокама қилинмоқда ва бу юзасидан илмий изланишлар давом эттирилишини давр тақозо этади.

Сўнгги йилларда тиббиётда ҳар бир беморни даволашга индивидуал, яъни нафақат мавжуд ёндош касалликлари, балки дори воситаларининг гендер ўзига хос фармакокинетика ва фармакодинамикасини инобатга олган холда ёндашиш талаб этилмоқда. Дарҳақиқат, ҳозирги кунга қадар мавжуд клиник ва миллий тавсиялар, йўриқномаларда дори воситаларининг гендер ўзига хос таъсири етарли даражада ёритилмаган. Дори воситаларини абсорбцияси ва қон зардобдаги оқсиллар билан боғланиши аёл ва эркакларда бир биридан деярли фарқ қилмайди, аммо аёлларда ёғ тўқимасини аксарият холларда



нисбатан кўп бўлиши липотроп дори воситалари таъсир самарасини ошишига олиб келиши мумкин. Бинобарин, дори воситаларини буюрилишида аёллар организмидаги суюқлик миқдори менструал циклни турли даврларида ўзгариб туриши, гломеруляр филтрация ва креатинин клиренсини ушбу ажойиб жинс вакилларида эркакларга қараганда паст бўлиши инobatга олинishi лозим. Шу билан бир қаторда дори воситалари метаболизмини таъминловчи ферментлар фаоллиги ҳам гендер фарқланиши аниқланган. ЮҚТКни даволашда қўлланиладиган кўплаб дори воситалари цитохром Р450 тизими ферментлари орқали метаболизмга учрайди [2]. Jochmann N. ва ҳамкасблари (2005) ўтказган тадқиқотда ушбу фермент тизими фаоллиги эркак ва аёлларда бир бидан фарқ қилиши, айниқса бу антиаритмик дори воситалари таъсирида яққол намоён бўлганлиги аниқланган. Бундан ташқари, орал контрацептив дори воситалари / экзоген гормонал препаратлар ЮҚТК даволашда қўлланиладиган айрим дори воситалари билан биргаликда буюрилганда цитохром Р450 тизими ферментлари фаоллигини пасайтириши ҳисобига буюрилган дори воситаларининг терапевтик самараси ошиши кузатилган [16].

Замонавий тамойилларга кўра, ЮИК мавжуд беморларни кардиолог ва терапевтлар томонидан назорати уларнинг турмуш тарзини тўғри танланиши, ҳавф омилларини ўз вақтида аниқланиши ва сараланиши / бартараф этилиши ҳамда муқобил медикаментоз даво буюрилишига қаратилган бўлиши лозим. Ҳозирги кунда ЮИК нинг турли шакллари даволашда бетта – адреноблокатор, кальций антагонисти, нитрат, антиагрегант ва гипохолестеринемик каби қатор самараси исботланган дори воситалари, кўрсатмаларга кўра фаол жарроҳлик амалиётлари кенг қўлланилмоқда. Шу билан бир қаторда аёлларда пери-, постменопауза даврида юзага келган юрак ишемик касаллигини даволашда таъсир самараси исботланган кардиологик дори

воситалари билан бир қаторда ўринбосар гормонал терапия (ЎГТ) ни қўлланилиши бўйича мавжуд маълумотлар жаҳон олимлари томонидан фаол муҳокама қилинмоқда. ЎГТда эстроген, прогестоген, препаратлар комбинацияси, андроген ва тиболон қўлланилади [13]. Эпидемиологик тадқиқотлар хулосасига кўра, аёлларда менопауза даврида ЎГТни қўлланилиши ЮҚТК ривожланиш ҳавфини аҳамиятли даражада (40 – 50% га) камайтириши қайд этилган [8,24]. ЎГТ томирлар фаолияти, липид ва углевод алмашинуви ҳамда АГ га ижобий таъсири ҳисобига ЮҚТК ривожланиш ҳавфини камайтиради [29]. WHI (Women's Health Initiative, 2002) тадқиқоти натижалари бўйича чоп этилган мақолаларда ЎГТни аёлларда қўлланилиши ҳисобига ЮИК ва сўт беши ўсмаси ривожланиш ҳавфи ошиши кўрсатилган бўлиб, шу ҳисобига аксарият шифокорлар томонидан аёлларда пери-, постменопаузал даврда ЎГТ буюрилиши кескин чегараланган. Эксперт олимлар томонидан WHI (2002) тадқиқоти натижалари қайта мукамал таҳлил қилинганда, унда ЮИК ҳавфи статистик аҳамиятга эга бўлмаган даражада ошганлиги, аксарият холларда перименопаузал ва эрта постменопаузал даврларда ЎГТ кардиопротектив таъсир кўрсатганлиги аниқланган [6]. Ҳозирги кунда дунё миқёсида пери-, постменопаузал даврдаги 20 млн. га яқин аёллар ЎГТ қабул қилмоқда [11].

Юқоридаги адабиётлар шарҳидан, биз қуйидагича хулоса қиламиз: юрак ишемик касаллиги аёлларда ўзига хос клиник кечилишига эга бўлиб, айрим патогенетик механизмлари гендер фарқланади. Шу сабабли турли ёшдаги аёлларда ЮИКнинг кечилиши ва ташхислашни ўзига хослигини инobatга олган холда муқобил даволаш услубини танланиши, мутахассис шифокорлар билан келишилган холда касалликнинг стандарт давоси билан биргаликда ўринбосар гормонал терапияни қўлланилиши касаллик оқибати ва беморлар ҳаёт сифатини яхшиланишига олиб келиши мумкин.

АДАБИЁТ

1. Абзалиев К.Б., Алдангарова Г.А., Абзалиева С.А. и др. Состояние вопроса гендерных различий при заболеваниях сердца и факторы риска // Наука о жизни и здоровье. – 2019. – №1. – С. 49–58.
2. Бакалец Н.Ф., Ковальчук Л.С., Ковальчук П.Н. Влияние гендерных факторов на некоторые аспекты лечения сердечно – сосудистых заболеваний // Проблема здоровья и экологии. – 2015. Том 46, №4. – С. 13–19.
3. Бугаенко В.В., Голикова И.П., Шеремет М.Ю. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – Том 1, №34. – С. 5–19.
4. Волков В.И., Строка В.И. В книге заболевания сердечно – сосудистой системы у женщин. – Киев. – 2011. – С. 479.
5. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин: насколько велико влияние пола? // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2011. – Том 10, №4. – С. 224–228.



6. Инновационные подходы к диагностике, профилактике и лечению климактерических нарушений. Конференция. – Киев // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2016. – №1 (97). – С. 47 – 55.
7. Михайловская Н.С., Шевченко И.О., Никитюк О.В. Клинические особенности ишемической болезни сердца у женщин в постменопаузальном периоде в зависимости от степени нарушения минеральной плотности костной ткани // Актуальные вопросы фармацевтической медицинской науки и практики. – 2015. – №2 (18). – С. 62 – 67.
8. Нарзуллаева А.Р., Рахимов З.Я., Мурадов А.М., Рофиева Х.Ш. Влияние половых стероидных гормонов на сердечно – сосудистую систему женщин // научно – практический журнал ТИППМК. – 2014. – №1. – С. 55 – 60.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Том 11, №4. – С.101- 104.
10. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Панферова Е.К. Состояние вегетативного статуса и его взаимосвязь с гуморальными факторами у женщин в перименопаузе // Системные гипертензии. – 2010. – №4. – С. 62 – 67.
11. Сметник В.П. Частота применения менопаузальной гормональной терапии в некоторых регионах России : Дни гормональной терапии в Калининграде // Consilium Medicum. – 2015. – №17 (6). – С.16 – 27.
12. Таинкин А.А., Скворцов Ю.И. Особенности поражения сердечно – сосудистой системы у женщин в перименопаузе (Обзор) // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2013. – Том 9, №2. – С. 269 – 276.
13. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современный взгляд на гормональную терапию // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №2 (4). – С. 34 – 39.
14. Франкова Е. Профилактика сердечно – сосудистый заболеваний у женщин: пересмотр рекомендаций American Heart Association (2011) // Medicine Review. – 2011. – Vol.2 (15). – P. 21 – 30.
15. Шишкин А.Н., Худякова Н.Ф., Пчелин И.Ю., Иванов Н.В. Патогенетические аспекты кардиоваскулярных эффектов эстрогенов // Артериальная Гипертензия.–2015. – №4. – С. 349–355.
16. Юренева С. В. Предикторы сердечно-сосудистого риска у женщин: роль половых гормонов и образа жизни / С. В. Юренева, Л. М. Ильина // Эффективная фармакотерапия (эндокринология).–2013. – №6. – С. 14–24.
17. Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk // *Climacteric*. – 2009. – Vol.1 2. – P. 26 – 31.
18. Bassuk S.S., Manson J.E. Physical activity and cardiovascular disease prevention in women: a review of the epidemiologic evidence // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2010. – Vol. 20, №6. – P. 467–73.
19. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologist and gynaecologist // *Eur. Heart J*. – 2007. – Vol. 28. – P. 2028–2034.
20. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain // *Trends Mol Med*. – 2013. – Vol. 19 (3). – P.197 – 209.
21. Dekker G.A. Management of preeclampsia // *Pregnancy Hypertension*. – 2014. – Vol.4., №3. – P. 246 – 247.
22. Fazal L, Azibani F, Vodovar N, Cohen Solal A, Delcayre C, Samuel JL. Effects of biological sex on the pathophysiology of the heart // *Br J Pharmacol*. – 2014. – Vol. 171 (3). – P. 555 – 66.
23. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. Vol.129. – P. 28 – 292.
24. Grodstein F., Manson J.E., Stampfer J. et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke. The role of time since menopause and age of initiation of hormone therapy // *Archives of Internal Medicine* e. – 2008. – Vol.168. – P. 861–866.
25. Heer T, Hochadel M, Schmidt K. et al. Sex differences in percutaneous coronary intervention-insights from the coronary angiography and pci registry of the German Society of Cardiology // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6 (3). pii: e 004972. doi: 10.1161/JAHA.116.004972.
26. Howe M., Leidal A., Montgomery D. et al. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events // *Am J Cardiol*. – 2011. – Vol.108 (10). – P. 1382–6.
27. Katsiki NP, Mikhailidis D. Emerging vascular risk factors in women: any differences from men? // *Current medicinal chemistry*. – 2015. – Vol. 22., №31. – P. 3565–79.
28. Korenevsky A., Milyutina Yu., Kozina L., Kerkeshko G., Arutjunyan A. Role of reactive oxygen Species in Premature Aging of the female reproductive Function // *Curr. Aging. Sci*. – 2017. – Vol.10. (1). – P. 26–32.
29. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones // *Maturitas*. – 2008. – Vol. 60 (1). – P. 10–18.



30. Novotny JL, Simpson AM, Tomicek NJ, Lancaster TS, Korzick DH. Rapid estrogen receptor-alpha activation improves ischemic tolerance in aged female rats through a novel protein kinase C epsilon-dependent mechanism // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150(2). – P.889–96.
31. Petrov E.Ye., Kazakov Yu. M., Chekalina N.I. Some features of risk factors for coronary heart disease in women // *Bulletin problems in biology and medicine, Part 2*. – 2014. – №1 (106). – P. 23–30.
32. Revera C.M., Grossardt B.R., Rhodes D.J. et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy // *Menopause*. – 2009. – Vol.16.,№1. – P. 15–23.
33. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence // *Arch Intern Med*. – 2009. – Vol.169. – P.1762–6.
34. Verit FF, Akyol H, Sakar MN. Low antimullerian hormone levels may be associated with cardiovascular risk markers in women with diminished ovarian reserve // *Gynecol Endocrinol*. – 2016. – Vol. 32. – №4. – C. 302–305.
35. Wang L., Szklo M., Folsom A.R. et al. Endogenous sex hormones, blood pressure change and risk of hypertension in postmenopausal women: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 224., №1. – P. 228–234.
36. Wellons M., Ouyang P., Schreiner P.J. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Menopause*. – 2012. – Vol. 19. – P. 1081–1087.



ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

РУСТАМОВА Х. Е., АХМЕДОВ М.Э.

*Ташкентская медицинская академия. г.Ташкент, Узбекистан,
Навоийский областной многопрофильный медицинский центр. г. Навои, Узбекистан.*

ХУЛОСА

ТУҒМА ЮРАК НУҚСОНЛАРНИ МУХИМ ХАВФ ОМИЛЛАРИ

Рустамова Х. Е., Ахмедов М. Э.

Тошкент тиббиёт академияси, Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази. Тошкент, Ўзбекистон.

Ривожланиш нуқсонлари ва эрта туғруқ кўплаб мамлакатларда болаларни сурункали касаллиги, ногиронлиги ва ўлимнинг энг муҳим сабабидир.

Тадқиқот мақсади: туғма юрак нуқсони (ТЮН) бўлган болалар туғилишига сабабчи бўлган энг муҳим биологик ва тиббий-ижтимоий хавф омилларини аниқлаш.

Материал ва тадқиқот усуллари: 2007 йилдан бошлаб 14 ёшгача бўлган болалар орасида туғма нуқсонлар, шу жумладан туғма юрак нуқсонлари билан касалланиш даражаси бўйича ретроспектив тахлил, туғма юрак нуқсонли болалари бор аёллар орасида сўровнома ўтказилди.

Текширувлар натижалари: Республикада болалар аҳолиси ўртасида туғма нуқсонлар билан касалланиш ҳолатлари тахлили шуни кўрсатдики, сўнги 10 йил ичида (2007–2016 йиллар) умумий касалланиш камайган (1.4 бараварга).

Республикада болалар орасида туғма нуқсонлар тузилишида уларнинг 1/3 қисми туғма юрак нуқсонлари ҳисобланади.

Туғма юрак нуқсонларнинг келиб чиқишига сабабчи бўлган асосий омилларга хомила вақтида аёлнинг ёши, қариндошлар орасидаги никоҳ, аёлда экстрагенитал касалликларнинг борлиги, вирус инфекциялар, хомиладорлик вақтида дори дармонларни истеъмол қилинганлиги қиради.

Республикада 2018–2022 йиллар учун болаларда туғма ва орттирилган касалликларни эрта аниқлаш Давлат дастури қабул қилинган бўлиб, уни амалга ошириш орқали туғма ривожланиш нуқсонлари, шу жумладан, туғма юрак нуқсони бор болалар туғилишини камайтиришга эришилади.

Калит сўзлар: туғма юрак нуқсонлари, болалар, касалланиш, хавф омиллари.

SUMMARY

SIGNIFICANT RISK FACTORS FOR CONGENITAL HEART DISEASES

Rustamova H. E., Akhmedov M. E.

Tashkent medical academy, Navoi Regional Medical Center, Tashkent, Uzbekistan.

The most important causes of childhood illness, disability and mortality in many countries are malformations and premature births.

Objective: to determine the most significant medical and social risk factors for the birth of children with congenital heart defects.

Material and research methods: We carried out a retrospective analysis of the incidence of congenital malformations, including CHD among children up to 14 years starting from 2007 and survey of women who gave birth to children with CHD.

Research results: An analysis of the incidence of congenital malformations among the child population of the republic showed that over the past 10 years (2007–2016), a decrease in the overall incidence has been observed (1.4 times). 1/3 of all congenital abnormalities are related with heart.

The most significant biological and social factors contributing to the development of congenital heart defects are the woman's age during pregnancy, close marriage, the presence of extragenital pathologies in the woman, past viral infections, and the use of medications.

In order to reduce the birth rate of children with congenital malformations, the State adopted a State Program for the early detection of congenital and hereditary diseases in children for 2018–2022, the implementation of it will help decrease the birth rate of children with congenital malformations, including and with congenital heart defects.

Keywords: congenital heart defects, children, incidence, risk factors

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Рустамова Х. Е., Ахмедов М. Э.

Ташкентская медицинская академия, Навоийский областной многопрофильный медицинский центр. г. Навои, Узбекистан.

Важнейшими причинами хронических заболеваний, инвалидности и смертности в детском возрасте во многих странах являются пороки развития и преждевременные роды.



Цель исследования. Определение наиболее значимых биологических и медико-социальных факторов риска рождения детей с врожденными пороками сердца.

Материал и методы исследования. Нами проведен ретроспективный анализ показателей заболеваемости ВПР, в т.ч. ВПС среди детей до 14 лет, начиная с 2007 г., и опрос женщин, родивших детей с ВПС.

Результаты исследования. Анализ заболеваемости ВПР среди детского населения республики показал, что за последние 10 лет (2007–2016 гг.) отмечается снижение в целом общей заболеваемости (в 1,4 раза).

В структуре ВПР среди детей в целом по республике, почти 1/3 часть занимают ВПС.

Наиболее значимые биологические и социальные факторы, способствующие развитию врожденных пороков сердца – возраст женщины при беременности, близкородственный брак, наличие у женщины экстрагенитальных патологий, перенесенные вирусные инфекции, прием лекарственных препаратов.

В Республике для снижения рождений детей с ВПР принята Государственная программа раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на 2018–2022 годы, реализация которой будет способствовать снижению рождения детей с врожденными пороками развития, в т.ч. и с врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, дети, заболеваемость, факторы риска

Важнейшими причинами смертности в детском возрасте, хронических заболеваний и инвалидности во многих странах являются пороки развития и преждевременные роды. Врожденные пороки сердца (ВПС) являются актуальной и все еще не решенной проблемой современной медицинской науки и вносят весомый вклад в показатель перинатальной, младенческой и детской смертности [1, 2]. Примерно 50% всех пороков развития нельзя связать с какой-либо конкретной причиной и необходимо отметить, что врожденные пороки сердца отличаются крайне неблагоприятным прогнозом здоровья и качества дальнейшей жизни ребенка [3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12]. На сегодняшний день описано более 90 анатомических вариантов врожденных пороков сердца и около 200 различных их сочетаний. Наибольшая инцидентность отмечена для дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытого артериального протока [2, 5, 10]. Однако в последние годы отмечается рост числа детей со сложными пороками сердца и крупных сосудов, лечение и реабилитация которых требуют больших финансовых затрат и не всегда эффективны [5, 9]. Одним из наиболее эффективных методов диагностики врожденных пороков сердца у плода является пренатальное трехмерное ультразвуковое исследование, однако уровень его эффективности колеблется в широком диапазоне и зависит от морфологии порока, квалификации врача, проводящего исследования, от возможностей аппарата УЗИ, которым располагает лечебное учреждение. Проблема постнатальной диагностики пороков сердца также не может считаться окончательно решенной в связи с многообразием клинических симптомов у большинства новорожденных детей с врожденными пороками сердца. Зачастую патология других органов и систем маскирует проявления порока и затрудняет его раннюю диагностику. Ультразвуковое исследование сердца и сосудов не входит в обязательный стандарт обследования новорожденного ребенка, и показания для его проведения в настоящее время определяются мнением леча-

щего врача относительно вероятности наличия у пациента ВПС. В связи с этим актуальным остается поиск наиболее значимых факторов риска рождения детей с врожденными пороками сердца с целью определения тактики дальнейшего ведения беременных и наблюдения за новорожденными с врожденными пороками сердца.

Цель исследования. Определение наиболее значимых биологических и медико-социальных факторов риска рождения детей с врожденными пороками сердца.

Материал и методы исследования. Нами проведен ретроспективный анализ показателей заболеваемости ВПР, в т.ч. ВПС среди детей до 14 лет по регионам Республики Узбекистан. Были использованы статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан (2007–2016 гг.). Проведен опрос 50 беременных женщин, родивших детей с ВПС (I группа), изучены истории развития новорожденных с ВПС за 2012–2017 годы в Навоийской области республики. Для сравнения была сформирована методом случайной выборки контрольная группа (II группа), которую составили 30 беременных женщин, родившие здоровых детей. Для выявления факторов риска нами подготовлена анкета с вопросами, отражающими медико-биологические, социально-гигиенические и внешне-средовые факторы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office Excel 2007» и «Statistica 6,0». Прогнозирование факторов риска возникновения врожденных пороков сердца у детей проводилось на основе прогностических таблиц, производили расчет относительных значений частоты встречаемости признака (P), ошибок относительных величин ($\pm m$). Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали с использованием критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при $t > 2$, $p < 0,05$ [3, 11].

Результаты исследования. Анализ заболеваемости ВПР среди детского населения республики



показал, что за последние 10 лет (2007–2016 гг.) отмечается снижение в целом по республике как общей заболеваемости (в 1,4 раза), так и первичной заболеваемости (1,8 раза). Выявлено, что снижение данных показателей неравномерно в различных регионах республики. Наиболее высокая кратность снижения ВПР в целом, отмечалась в Хорезмской, Наманганской и Сурхандарьинской областях (в 3,05; 2,2; 2 раза соответственно), тогда как в Андижанской, Самаркандской и Ферганской областях показатели остались почти без изменений, а в Джизакской области зарегистрировано относительно небольшое увеличение данного показателя (в 1,3 раза). Анализ динамики первичной заболеваемости показал, что число впервые выявленных случаев пороков развития резко снизилось в Хорезмской области (в 6,8 раза), следующие регионы с положительной динамикой – это Бухарская, Ташкентская и Наманганская области (в 5,1; 2,5; 2,2 раза соответственно). Если в целом по республике и во многих его регионах мы заметили снижение уровня регистрации ВПР, то в Сурхандарьинской и Джизакской областях отмечается тенденция к увеличению.

В структуре ВПР среди детей в целом по республике почти 1/3 часть занимают врожденные пороки сердца и системы кровообращения, далее следуют множественные ВПР, хромосомные аномалии, пороки костно-мышечной системы. В Наманганской и Бухарской областях врожденные пороки сердца составляют более половины ВПР, в Хорезмской области 48%, в Ферганской области 41%. В то же время в г. Ташкенте ВПС составляют всего 12–15% среди всех врожденных пороков развития, деформации и хромосомных нарушений.

В литературе описано много причин, способствующих формированию ВПР, в том числе и врожденных пороков сердца, в критические периоды внутриутробного развития. Чрезвычайно важным и более информативным считается анализ индивидуальных факторов риска формирования ВПС в конкретных семьях, имеющих детей с врожденными дефектами сердца. Проведенный анализ результатов ряда исследований [1,3,4,6,7,8,9] показывает, что спектр риска развития пороков сердца на протяжении последних 10–15 лет отличается относительным постоянством, с некоторым изменением силы влияния того или иного фактора с течением времени.

Проведенный опрос матерей, имеющих детей с врожденными пороками сердца, позволил определить наиболее значимые медико-биологические и социально-гигиенические факторы риска. Анализ влияния этих факторов на рождение детей с врожденными пороками сердца показал, что степень их воздействия в основном такая же, как и при других пороках развития.

Рождение детей с врожденными пороками сердца чаще встречается у женщин старше 35 лет

(32%), а также у состоящих в близкородственном браке (26%). Влияние на развитие порока такого фактора как полная или неполная семья во время беременности и рождения ребенка в нашем исследовании не выявлено ($P > 0,05$). Большинство женщин (70%) указывали на отягощенный акушерский и гинекологический анамнез (медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, первичное бесплодие, миома матки, генитальный эндометриоз, киста яичника, хронический аднексит, заболевания шейки матки и др.), в основном среди них отмечались преждевременные роды (42%). У 47 женщин (94%) течение беременности осложнилось токсикозом различной тяжести, у 10 опрошенных (20%) была угроза прерывания беременности.

Более чем у 60% женщин выявлены экстрагенитальные патологии, из них заболевания сердечно-сосудистой системы (16,1%), заболевания почек (19,3%), эндокринной системы (29,0%). Необходимо отметить, что почти у половины женщин при беременности часто регистрировались такие заболевания как анемия, гипертоническая болезнь, хронический пиелонефрит, заболевания щитовидной железы, ожирение, сахарный диабет, а также различные вирусные инфекции в первом триместре беременности. Основная часть женщин (70%), родивших детей с врожденными пороками сердца, получали терапевтическое лечение с применением тех или иных фармацевтических препаратов.

Среди женщин, родивших детей с пороками развития, в 3 раза чаще встречались курящие или хотя бы раз употреблявшие во время беременности алкогольные напитки, по сравнению с количеством женщин, родивших здоровых детей.

Большинство исследователей [4, 6, 8] как фактор риска возникновения ВПС отмечают вредные условия труда. В нашем случае данный фактор был отмечен у 28 (56%) женщин. Наряду с такими вредными профессиональными условиями как шум, вибрация, сырость, воздействие химических веществ и др., многие респондентки указывали на длительное воздействие компьютеров даже в последние месяцы беременности.

Учитывая, что нарушения микронутритивного статуса во время беременности могут привести к нарушению внутриутробного развития плода, порокам развития, преждевременным родам в нашем опросе были поставлены вопросы, касающиеся питания женщины во время беременности данным ребенком. На вопрос: было ли питание во время беременности полноценным и разнообразным, положительный ответ был в 2 раза чаще среди женщин, родивших здоровых детей. На вопрос: использовали ли они при беременности обогащенные специализированные продукты питания или специализированные препараты, содержащие витамины, ответили положительно 48% женщин,

родивших детей с ВПС и 83,3% из контрольной группы ($P \leq 0,05$). Необходимо обратить внимание, что наблюдавшие за беременностью врачи почти всем женщинам давали информацию о значимости правильного рациона во время беременности, который должен состоять из натуральных продуктов и содержать достаточное количество витаминов и минеральных веществ. Интересен тот факт, что большинство женщин имеют информацию о важности приема витаминно-минеральных комплексов для благоприятного течения беременности и родов. Однако более половины женщин, родивших детей с пороками развития, не только не обращали особого внимания на сбалансированное питание, но и не принимали рекомендованные врачами поливитаминные комплексы.

Необходимо отметить, что по распространенности в сравнении с другими врожденными пороками развития ВПС сохраняют лидирующие позиции не только в Узбекистане, но и в мире в целом. Проведенный нами анализ показывает, что большинство факторов риска, влияющих на формирование ВПС у плода, являются управляемыми. Следовательно, большое значение в области общественного здравоохранения имеют программы по формированию здорового образа жизни во время беременности, направленные на предотвращение дальнейшего роста распространенности ВПС в популяции.

В республике для снижения рождений детей с ВПР принята Государственная программа раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на 2018–2022 годы (2017 г.). Данная программа предусматривает улучшение материально-технической базы скрининг-центров путем оснащения высокотехнологичным диагностическим медицинским оборудованием, комплектующими изделиями, реагентами и расходными материалами. Намечено совершенствование мер по профилактике и ранней диагностике врожденных и наследственных заболеваний у плода путем проведения массового дородового ультразвукового обследования женщин в центральных многопрофильных районных (городских) поликлиниках

в первые три месяца беременности и поэтапное внедрение биохимического обследования на генетические синдромы у беременных группы риска. Предусмотрено внедрение современных методов лабораторной диагностики, в том числе цитогенетических и молекулярно-цитогенетических технологий в диагностике хромосомных синдромов у плода и детей раннего возраста.

В настоящее время благодаря реализации вышеуказанных программ, совершенствованию диагностических и оперативных методик отмечается снижение показателей смертности среди детей с ВПС. Одновременно с этим повышается выживаемость детей с оперированными ВПС, что определяет необходимость проведения исследований не только с целью выявления причин формирования ВПС и факторов риска, предрасполагающих к развитию патологии, но и с целью поиска факторов, влияющих на продолжительность и качество жизни этих пациентов.

Выводы:

1. Заболеваемость впр среди детского населения республики за последние 10 лет (2007–2016 гг.) Имеет тенденцию к снижению, которая неравномерно в различных регионах республики;
2. В структуре впр среди детей в целом по республике почти 1/3 часть занимают врожденные пороки сердца и системы кровообращения;
3. Проведенный опрос женщин, родивших детей с врожденными пороками сердца, позволил определить наиболее значимые факторы риска, играющие ведущую роль в возникновении врожденных пороков сердца;
4. В республике для снижения рождений детей с впр принята государственная программа раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на 2018–2022 годы, реализация которой будет способствовать снижению рождаемости детей с врожденными пороками развития, в т. ч. и с врожденными пороками сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атамурадов Ш.И., Хакимова Д.Т., Рустамова Х.Е. Характеристика инвалидности детей с врожденными пороками сердца // Мед. журнал Узбекистана, –2000, № 4, С. 84–86.
2. Богачева Е.В. Эпидемиология и профилактика врожденных пороков сердца у детей // Автореферат дис. на соискание ученой степени к.м.н. Омск–2012. 18 с.
3. Джаманкулова Ф.С., Мусуралиев М.С., Соркин А.А. Оценка факторов риска у беременных женщин и прогнозирование развития врожденных пороков плода. Казанский мед. журнал. 2018; 99 (5): 748–753.
4. Мазур Л.И., Абрамова О.А. Медико-социальные аспекты формирования врожденных пороков развития плода. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009; 11 (1): 891–894.
5. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей. Невский диалект, 2002. —330 с.
6. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития плода / И. В. Антонова, Е. В. Богачева, Г. П. Филиппов, А. Е. Любавина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. – Т. 9, №6. С 63–68.



7. Селютина М.Ю., Евдокимов В.И., Сидоров Г.А. Врожденные пороки развития как показатель экологического состояния окружающей среды. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014; 26 (11): 173–177.
8. Фалюш Л.Н., Флоренцев В.В. Факторы риска врожденных пороков сердца. Бюллетень Востоочно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2010; 6 (2): 67–69.
9. Chadha S.L., Singh N., Shukla D.K. Epidemiological study of congenital heart disease // Indian J Pediatr. 2001. V. 68. P. 507–510.
10. Cymbron T., Anjos R., Cabral R. et al. Epidemiological Characterization of Congenital Heart Disease in Sao Miguel Island, Azores, Portugal // Community Genetics. 2006. V. 9. issue 2, P. 107–112.
11. Statistical Methods for Health Care Research. Barbara Hazard Munro. Third Edition. Lippincott. Philadelphia. P.443.
12. Zhang Y., Riehle-Colarusso T., Correa A., Li S., Feng X., Gindler J., Lin H., Webb C., Li W., Trines J., Berry R.J., Yeung L., Luo Y., Jiang M., Chen H., Sun X., Li Z. Observed Prevalence of Congenital Heart Defects From a Surveillance Study in China. J Ultrasound Med. 2011 Jul;30(7):989–95.

ОБЗОРЫ НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

ЗУФАРОВ М.М., БАБАДЖАНОВ С.А., МАХКАМОВ Н.К., АНВАРОВ Ж.О.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии
им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент, Узбекистан*

ХУЛОСА

ЮИК БЎЛГАН БЕМОЛДАРДА КОРОНАР АРТЕРИЯЛАРНИ СТЕНТЛАШ НАТИЖАЛАРИНИ БАХОЛАШ-ДА ОПТИК КОГЕРЕНТ ТОМОГРАФИЯ

Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О.

Академик В.Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада коронар қон томирларда рентген-эндоваскуляр жаррохлик амалиётларни бажаришда оптик когерент томографдан фойдаланишнинг клиник тажрибаси баён этилган. Оптик когерент томограф орқали коронар томирлардаги атеросклеротик пиллақларни морфологик структураси стентлаш амалиётига ва стентлашдан кейинги ҳолати таҳлил қилинди. Шунингдек коронар қон томирларда сурилувчи стентлар билан бажарилган ангиопластика натижалари тақдим этилди.

Калит сузлар: коронар ангиография, оптик когерент томография, коронар артериялар, дори қаватли стент, томиричи ультратовуш текшируви.

SUMMARY

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF THE RESULTS OF CORONARY STENTING IN PATIENTS WITH CHD

Zufarov M.M., Babadjanov S.A., Makhkamov N.K., Anvarov. J.O.

Republican specialized scientific-practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

The article analyzes the clinical experience of using «optical coherence tomography» in endovascular intervention in patients with coronary heart disease. The analysis of the obtained data with the help of optical coherence tomography is carried out, the morphological structures of atherosclerotic plaques before and after coronary stenting are studied. And also results of optical coherent tomography of coronary arteries after implantation of bioabsorbable stents are presented.

Key words: coronary angiography, optical coherence tomography, coronary arteries, intravascular ultrasound.

РЕЗЮМЕ

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС

Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии
им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент, Узбекистан*

В статье представлен клинический опыт применения «оптической когерентной томографии» в рентгенэндоваскулярной хирургии у больных с ишемической болезнью сердца. Проведен анализ данных, полученных с помощью оптической когерентной томографии, изучены морфологические структуры атеросклеротических бляшек до и после коронарного стентирования. А также представлены результаты оптической когерентной томографии коронарных артерий после имплантации биоразстворимых сосудистых каркасов.

Ключевые слова: коронарная ангиография, оптическая когерентная томография, коронарная артерия, стент с лекарственным покрытием, внутрисосудистое ультразвуковое исследование.



Введение: В настоящее время чрескожные вмешательства методы диагностики и лечения ИБС располагают большим арсеналом возможностей визуализации не только при коррекции сложных поражений коронарного русла, но и высокоточным определением морфологических изменений сосудистой стенки. Коронарная ангиография (КАГ) остается «золотым стандартом» визуализации сосудов в интервенционной кардиологии. Однако эта техника ограничена двухмерным представлением силуэта просвета сосуда и не всегда дает точную информацию о результатах ангиопластики и стентирования коронарных артерий (КА) [1, 2]. В последние годы среди наиболее распространенных методов внутрисосудистой визуализации лидирующие позиции занимают внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Несмотря на то, что оба этих метода применяются в интервенционной кардиологии с одной целью, каждый из них имеет ряд принципиальных недостатков, не позволяющих использовать их взаимозаменяемо [2]. ВСУЗИ коронарных артерий – метод ультразвуковой диагностики, используется для уточнения морфологического состояния артерий. При помощи данного метода стало возможным получать изображения просвета сосудов и морфологических элементов, образующих его стенку, в норме и при патологии. В отличие от ультразвукового метода, в котором фиксируется обусловленный пространственным распределением акустического импеданса отраженный сигнал – «эхо», в методе ОКТ принимается свет, рассеянный назад от оптически неоднородной поверхности. ОКТ это более новый метод визуализации по сравнению с ВСУЗИ. Внутрисосудистая ОКТ КА впервые была выполнена D. Huang и соавт. в 1991 г. Принцип внутрисосудистой ОКТ основан на возможности осуществления оптического пробега квантов света в тканях. Изображение ОКТ формируется на основе получения серийных одномерных сканов с последующим проведением их двухмерной реконструкции. По сравнению с ультразвуковым исследованием, при проведении которого регистрируется зависимость от времени задержка пробега отраженного ультразвукового луча, при ОКТ детектируется сверхкороткая временная задержка пробега отраженного оптического излучения [2, 3].

К настоящему времени разработаны два поколения ОКТ-систем: первое поколение – ОКТ во временной области (time-domain-TD-OCT) и второе поколение – ОКТ в частотной области (frequency domain OCT – FD-OCT) [4]. В первом поколении систем ОКТ (M2 system; LightLab Imaging, Westford, MA, USA) изменялось положение контрольного зеркала для получения изо-

бражения тканей на различной глубине. Это приводило к относительно медленной частоте кадров – 15 кадров/сек (frames per second), а скорость автоматической тракции проводникового катетера по сосуду составляла 1,0 мм/с. Известно, что кровь значительно ослабляет ОКТ-сигнал [5], поэтому стали использовать проксимальную окклюзию исследуемой коронарной артерии баллонным катетером с последующим омытием катетера контрастным раствором. Во втором поколении ОКТ в частотной области (C7 System; LightLab Imaging Inc, Westford, MA, USA) используются фиксированное контрольное зеркало и перестраиваемый источник света (swept-source OCT) с длиной волны 1250–1350 нм, позволяющие одновременно записывать отражения с разной глубины тканей. Это повысило скорость и частоту смены кадров от 100 кадров/сек в системах C7XR и Ilumien до 180 кадров/сек в модели Ilumien Optis, а также избавило от необходимости окклюзии артерии. С повышением частоты кадров увеличилась скорость автоматической тракции катетера по сосуду до 20–36 мм/с на длину 55–75 мм и снизился объем интракоронарного введения контрастного вещества [6]. Неизменная коронарная артерия визуализируется на ОКТ как 3-слойная структура толщиной не более 1,2 мм [7]. Интима представлена ярким высокоинтенсивным сигналом, медиа – гомогенным сигналом низкой интенсивности, и адвентиция – гетерогенным сигналом высокой интенсивности. Атеросклеротическая бляшка (атерома) представлена очаговым утолщением интимы артерии или потерей нормальной архитектоники сосуда [4]. ОКТ определяет фиброзную бляшку как относительно гомогенную область с интенсивным сигналом, в отличие от кальцифицированных бляшек, которые представляют собой гетерогенные зоны слабого сигнала с четкими границами. Липидное ядро визуализируется как гомогенная область со слабым сигналом и размытыми границами. Оно покрыто фиброзной капсулой. Так как свет инфракрасного диапазона не проникает через липидную ткань, то ОКТ не может быть использована для измерения глубины и объема липидного ядра [4].

Материал и методы исследования. В ангиокардиографической лаборатории ГУ «РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова» в оптическом когерентном томографе Ilumien Optis «Abbott» (США) было проведено 55 исследований КА пациентам с различными формами ишемической болезни сердца, включая пациентов после коронарного стентирования. Исследования проводили по стандартной методике через бедренный или радиальный доступ. Гепарин вводили в дозе 100 ед/кг, под контролем АСТ для достижения времени активации свертывания >250 секунд. Все пациенты кроме

базовой терапии до ЧКВ получали нагрузочные дозы 300 мг аспирина и 600 мг клопидогреля, а также суточную дозу 150 мг аспирина и 150 мг клопидогреля после процедуры. Выбор размеров баллона и стента основывался на визуальной оценке КАГ с использованием проводникового катетера для калибровки.

Результаты исследования. Проведенные исследования с использованием ОКТ при ЧКВ у больных ИБС приводим в виде нескольких клинических иллюстраций.

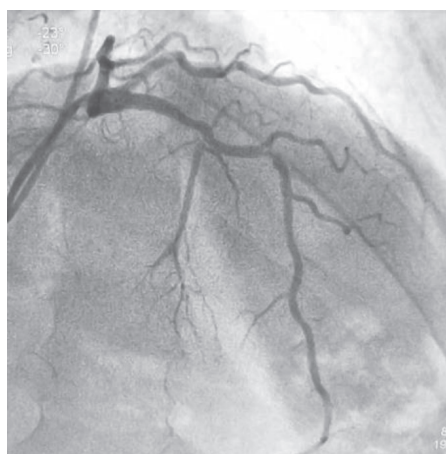


Рис. 1. Коронарография – ПМЖВ

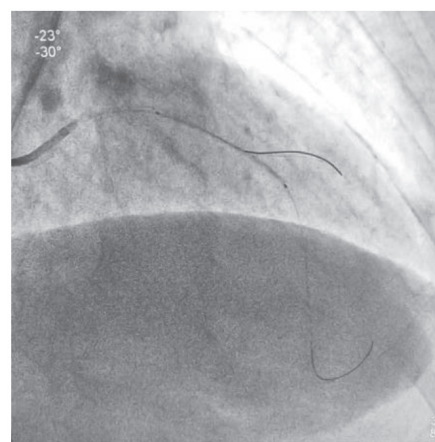


Рис. 2. Имплантация стента в ПМЖВ

После стентирования в средней трети ПМЖВ на контрольной коронарографии сразу же после стента отмечается «картина» спазма сосуда, без признаков диссекции. Несмотря на неоднократное интракоронарное введение нитро-препаратов спазм не разрешался (рис. 3). Учитывая ангиографическую картину решено выполнить ОКТ. Проведение ОКТ позволило выявить диссекцию в средней трети ПМЖВ сразу после имплантированного стента, со сужением просвета сосуда

до 90%, а также выявлен «oversizing» последнего, который, по-видимому, привел к диссекции. Диссекция началась с дистального конца установленного стента, длина диссекции составила 23 мм (рис 4–5). Учитывая полученные данные ОКТ в участок диссекции установлен дополнительный стент «Biomatrix flex» 2,75×28 мм, и контрольное исследование показало хороший ангиографический результат (рис. 6–7).

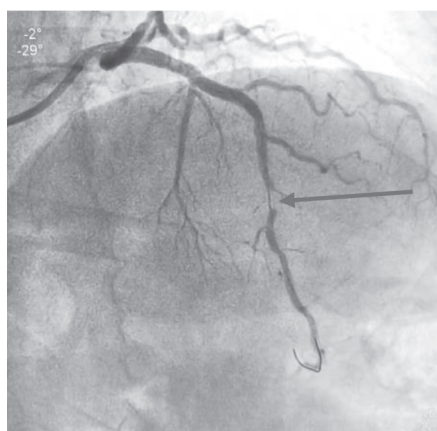


Рис. 3. КАГ после имплантации стента, картина спазма без признаков

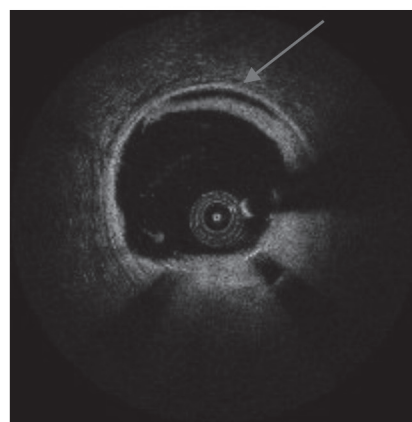


Рис. 4. Картина ОКТ ПМЖВ: сразу же после стента визуализируется диссекция сосуда

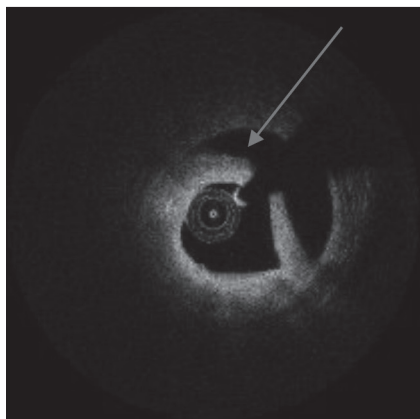


Рис. 5. Картина ОКТ ПМЖВ: участок максимальной диссекции

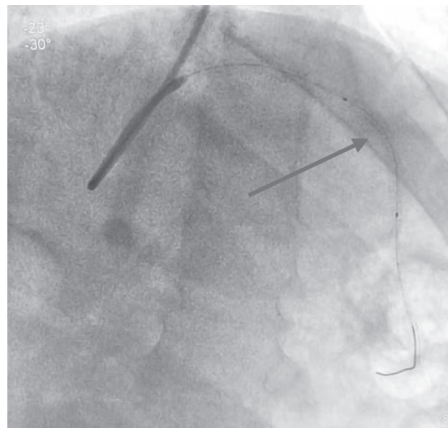


Рис. 6. Имплантация дополнительного стента в место диссекции КА

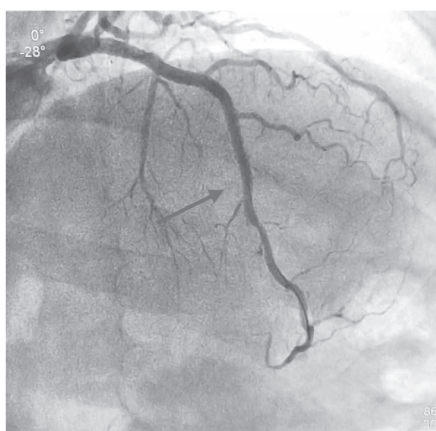


Рис. 7. КАГ после имплантации второго стента: полное восстановление просвета КА

В данном случае ОКТ позволила определить диссекцию дистального конца стента, не распознанного на коронарографии.

Пациент К.М., 56 лет, с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. В 2014 г. перенес ОИМ, по поводу которого была выполнена реканализация и стентирование средней трети ветви тупого края-2 (ВТК-2) (Resolute Integrity 2.5×16 мм)

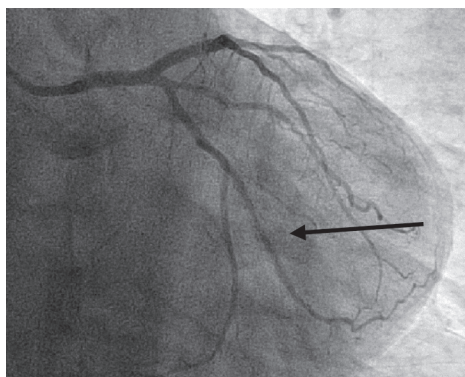


Рис. 8. КАГ: ин-стент рестеноз ВТК.

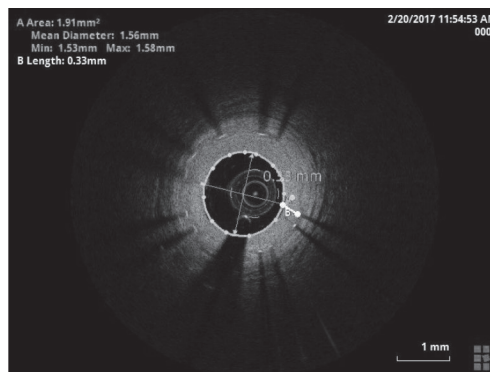


Рис. 9. ОКТ: ин-стент рестеноз с/3 ВТК 78%.

и стентирование средней трети ПМЖВ (Resolute Integrity 3.0×15 мм). В 2015 г больному имплантирован биоразстворимый каркас проксимальной трети ВТК (BVS – Absorb 3.0×12 мм) по поводу де-пово стеноза. В феврале месяца 2017 г. больной повторно поступил с выраженными ангинозными болями, связанными с физической нагрузкой, соответствующими III функциональному классу. На КАГ выявлено: ПКА – проходима на всем протяжении без стенозов; ранее установленный стент ПМЖВ проходим без ин-стент рестенозов. Ранее установленный биоразстворимый каркас в проксимальной трети ВТК-2 с ин-стент рестенозом 20%, а также в средней трети и дистальной трети с ин-стент рестенозом 75% в ранее установленных стентах (Рис 8.). Учитывая ранее установленный биоразстворимый сосудистый каркас в проксимальной трети решено выполнить ОКТ, которая выявила гиперплазию неоинтимы на всем протяжении артерии со стенозом в средней трети 78% и в проксимальной трети 32% (рис. 9–10.). Решено ограничиться ангиопластикой с/3 ВТК с использованием баллона с лекарственным покрытием Pantera Lux 2.75–28 мм (рис 11–12).

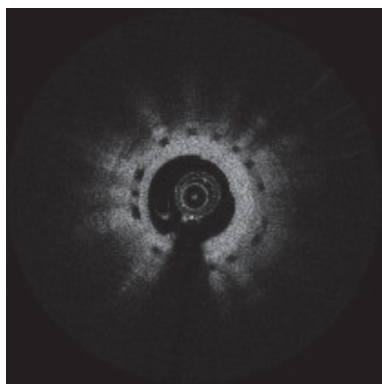


Рис. 10. ОКТ ин-стенст рестеноз биорастворимого сосудистого каркаса п/3 32%.

В данном случае с помощью ОКТ мы получили информацию о морфологической структуре неатеросклероза, которая позволило нам избежать от имплантации дополнительного второго слоя стента в проксимальной и средней трети и ограничиться только ангиопластикой баллоном лекарственного покрытия.

Пациент Н.К., 68 лет, с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III, перенес ИМ 6 месяцев назад. По данным ЭКГ – признаки рубцовых изменений передне-перегородочной стенки ЛЖ. ЭхоКГ данные: акинезия перегородки, гипокинез передне-боковой стенки ЛЖ, КДО 191 мл; ФВ 41%. По данным КА: ПКА – без гемодинамически значимых

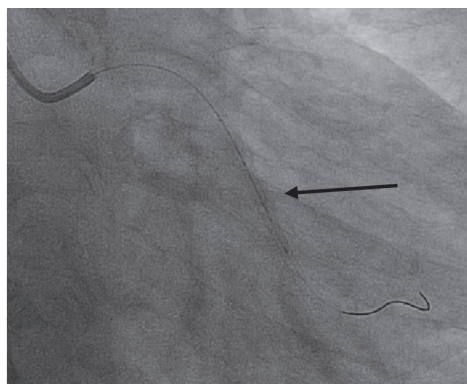


Рис. 11. КАГ: Ангиопластика ВТК баллоном с лекарственным покрытием.

стенозов; ОВ – в дистальной трети стеноз 70%; ПМЖВ – окклюзировано со средней трети, дистальное русло не контрастируется (рис. 13). Больному выполнена реканализация, ангиопластика с бифуркационным стентированием по технике «Mini Crush» средней трети ПМЖВ (рис. 14–15). С помощью 3D реконструкции ОКТ визуализируется направление и прохождение коронарных проводников в ДВ через нижнюю ячейку стента. Кроме того, был обнаружен красный тромб в средней части установленного стента в ПМЖВ (рис 16). Затем выполнена финальная катетер-постдилатация, на контрольном ОКТ после выполнения финальной катетер-постдилатации тромбы не обнаружены (рис 17).

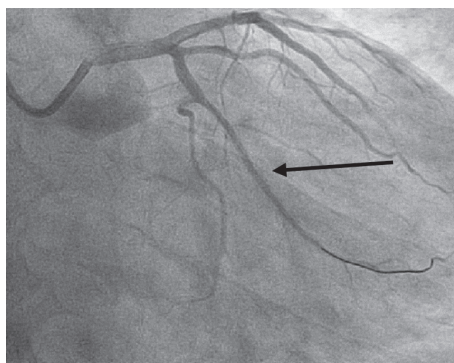


Рис. 12. КАГ: восстановление просвета КА после ангиопластики баллоном с лекарственным покрытием.

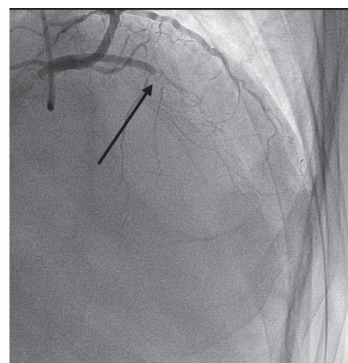


Рис. 13. КАГ: Окклюзия ПМЖВ

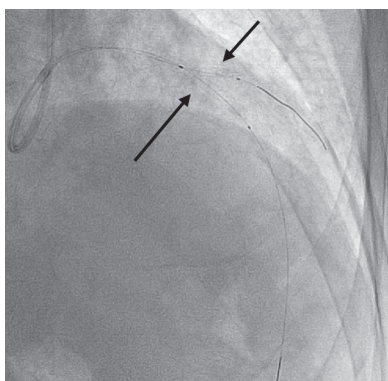


Рис. 14. Бифуркационное стентирование по технике «Mini Crush»

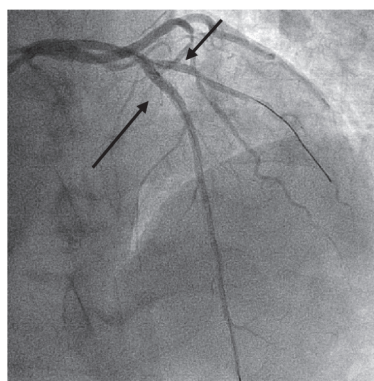


Рис. 15. КАГ: восстановление просветов КА после стентирования по технике «Mini Crush»

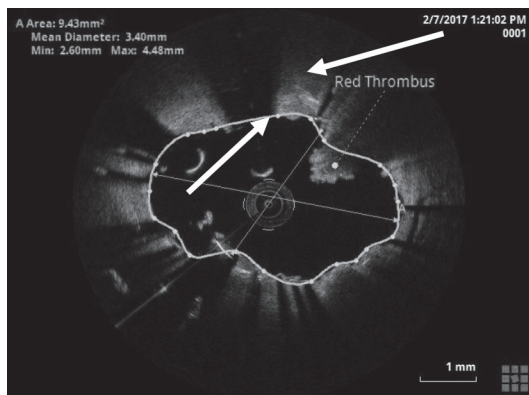


Рис. 16. Картина ОКТ: красный тромб в просвете ПМЖВ

В данном случае с помощью ОКТ удалось определить, наличие тромбов в просвете стента, а также правильно оценить прохождение коронарных проводников через ячейки стента, это позволило нам более точно интерпретировать полученные данные и выбрать оптимальную дальнейшую тактику РЭВ.

Обсуждения. Каждый из методов инвазивной визуализации имеет свои преимущества и свои недостатки, свои показания и противопоказания, но несомненно, что использование ОКТ – это новый шаг на пути повышения качества диагностики и лечения больных ИБС. ОКТ сегодня – это ключевой метод внутрисосудистой визуализации, который в состоянии преодолеть некоторые ограничения ангиографии и внутрисосудистой ультразвука [8, 9]. Высочайшее осевое разрешение предоставляет микроструктурную информацию о процессе заживления имплантированных стентов *in vivo* подобно гистологической экспертизе [10, 11, 12]. Многие клинические ОКТ исследования продемонстрировали потенциал метода в способности идентифицировать неполное прилегание стента после имплантации, достоверно визуализировать гиперплазию неоинтимы на распорках стента и многих других структур. Таким образом, ОКТ является современным методом внутрисосудистой визуализации с высоким разрешением, позволяющим с большой достоверностью и скоростью получать данные о состоянии стенок коронарных сосудов в стентированных сегментах, обнаружить наличие стенозов в стенте, гиперплазии интимы. Проведение ОКТ поможет более точно контролировать назначение и прием дезагрегантных препаратов пу-

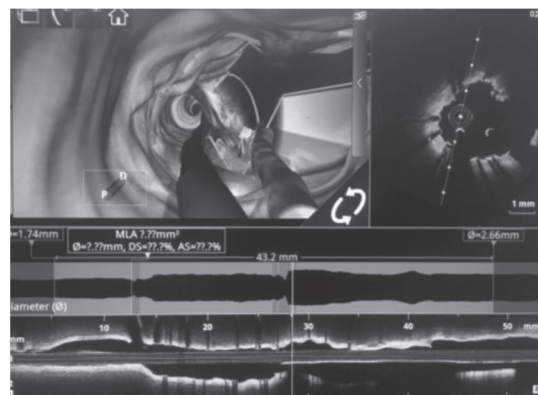


Рис. 17. Картина ОКТ: 3D-изображения просвета ПМЖВ после установки стентов по технике «Mini Crush»

тем сканирования неэндотелизированных участков стента, что может в будущем дать более точные ответы на вопросы о сроках приема этих препаратов. Благодаря высокой разрешающей способности метод, по сути, является нативным коронарным микроскопом, позволяющим высокоточно отслеживать физиологию и патоморфологию процесса заживления после имплантации стентов.

Контролируемая с помощью ОКТ имплантация стентов позволит избежать таких технических погрешностей, как неполное покрытие бляшки и неполное прилегание балок стента к стенке сосуда, а также выявлять ангиографически неразличимые диссекции, тромбы и способствовать разрешению технически сложных случаев ЧКВ.

Очевидно, что развитие технологий внутрисосудистой визуализации делает необходимым комплексное анатомогистологическое обоснование проведения эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. Подводя итоги опыта использования внутрисосудистой ОКТ следует сказать, что появление нового инструмента в инвазивной кардиологии уже позволило сделать наблюдения, интересные, важные для понимания происходящих в стенке коронарных артерий процессов во время стентирования и в отдаленные сроки.

Вывод. ОКТ является высокоинформативным методом визуализации внутрисосудистых структур и позволяет определить тактику и объем эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях, своевременно обнаружить осложнения, связанные с имплантацией стента, а также улучшить ближайшие и отдаленные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зуфаров М.М., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О. Новый взгляд на визуализацию внутрисосудистых структур: оптическая когерентная томография (обзор). Кардиология Узбекистана №1 2017г (43), 54–61.
2. Д.А. Асадов. Сравнительная оценка методов внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии при визуализации внутрисосудистых структур. Внутрисосудистая диагностика №36, 2014г.
3. Н.Д. Гладкова, Е.В. Губарькова, Е.Г. Шарабрин, В.И. Стельмашок, А.Э. Бейманов. Возможности и ограничения внутрисосудистой оптической когерентной томографии. СТМ | 2012 – 4.
4. Tearney G.J., Regar E., Akasaka T., Adriaenssens T., Barlis P., Bezerra H.G. et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. J Am Coll Cardiol. 2012;59(12):1058–72. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.079
5. Brezinski M., Saunders K., Jesser C., Li X., Fujimoto J. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. Circulation. 2001;103(15):1999–2003. PMID: 11306530.
6. Fujimoto J., Schmitt J., Jang I.K., editors. Cardiovascular OCT Imaging. Switzerland: Springer; 2015:222.
7. Prati F., Regar E., Mintz G.S., Mintz G.S., Arbustini E., Di Mario C. et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. Eur Heart J. 2010;31(4):401–15. DOI:10.1093/eurheartj/ehp433.
8. И.А. Мустафина, Н.Ш. Загидуллин, В.Ш. Ишметов, В.Н. Павлов. Оптическая когерентная томография в диагностике ишемической болезни сердца. Креативная хирургия и онкология DOI: 10.24060/2076–3093–2017–7–1–54–57.
9. Farooq M.U., Khasnis A., Majid A., Kassab M.Y. The role of optical coherence tomography in vascular medicine. Vascular Medicine 2009; 14: 63–71.
10. Gonzalo N., Soest G., Goderie M. et al. Imaging atherosclerotic plaque composition with intracoronary optical coherence tomography. Netherlands Heart J. 2009, 17(11).
11. A. F. Low, G. J. Tearney, B. E. Bouma, and I. -K. Jang, «Technology insight: optical coherence tomography—current status and future development,» Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine, vol. 3, no. 3, pp. 154–162, 2006.
12. T. Kume, T. Akasaka, T. Kawamoto et al., «Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography,» American Journal of Cardiology, vol. 97, no. 12, pp. 1713–1717, 2006.



НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

АБДУЛЛАЕВ Т.А., МАШКУРОВА З.Т., ЦОЙ И.А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии». г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

YURAK YETISHMOVCHILIGI DIAGNOSTIKASIDA YANGI BIOXIMIY MARKERLAR

Abdullaev T.A., Mashkurova Z.T. Tsoy I.A.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Kardiologya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi. Toshkent. O'zbekiston

Yurak yetishmovchiligini (HF) erta tashxislash zamonaviy kardiologiyaning dolzarb muammolaridan biridir. Klinik alomatlar nospesifik bo'lib, ko'pincha kasallikning avj olgan bosqichlarida paydo bo'ladi. Hozirgi vaqtda ishlatiladigan miya natriuretik peptidlari (MNUP) yurak yetishmovchiligi diagnostikasi uchun umumiy qabul qilingan standartdir. Shu bilan birga, ushbu belgilarning yurak yetishmovchiligini va davolash samaradorligini bashorat qilishdagi roli noaniq bo'lib qolmoqda. Hozirgi vaqtda galektin 3 va ST2 kabi fibrozning yangi belgilarini o'rganish bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda, ularning natijalari ushbu maqolada ta'kidlangan.

Kalit so'zlar: yurak yetishmovchiligi, miya yarim natriuritik peptid, interleykinlar

SUMMARY

NEW BIOCHEMICAL MARKERS IN THE DIAGNOSTICS OF HEART FAILURE

Abdullaev T.A., Mashkurova Z.T., Tsoy I.A.

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

Early diagnostics of heart failure (HF) is one of the urgent problems of modern cardiology. Clinical symptoms are nonspecific and often appear already at advanced stages of the disease. The currently used brain natriuretic peptides (BNUP) are the generally accepted standard for the diagnosis of heart failure. At the same time, the role of these markers in predicting of the course of heart failure and the effectiveness of the treatment remains unclear. Currently, the new fibrosis markers, such as galectin 3 and ST2, actively study in the world and the results of which are highlighted in this article.

Keywords: heart failure, cerebral natriuretic peptide, interleukins

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Абдуллаев Т.А., Машкурова З.Т., Цой И.А.

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

Ранняя диагностика сердечной недостаточности (СН) является одной из актуальных проблем современной кардиологии. Клинические симптомы неспецифичны и зачастую проявляются уже на поздних стадиях развития заболевания. Используемые в настоящее время мозговые натрийуретические пептиды (МНУП) являются общепринятым стандартом диагностики СН. Вместе с тем роль этих маркеров в прогнозировании течения СН и эффективности проводимого лечения остается неясной. В настоящее время активно проводятся исследования новых маркеров фиброза, таких как галектин 3 и ST2, результаты которых освещены в данной статье.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, мозговой натрийуретический пептид, интерлейкины

Диагностика сердечной недостаточности (СН), особенно на ранних стадиях может вызывать определенные затруднения. Обычно больной с СН обращается за медицинской помощью именно из-за возникновения у него симптомов, многие из которых имеют низкую специфичность и не позволяют с уверенностью отличить СН от других заболеваний [1, 2].

Симптомы и клинические признаки СН особенно трудно выявлять и, что не менее важно, верно трактовать у пожилых больных, больных с ожирением, чем с заболеваниями легких [3–5].

При оценке эффективности лечения ориентируются главным образом на изменения симптомов и признаков, по ним же судят о стабилизации состояния.

Последние два десятилетия ознаменовались внедрением определения натрийуретических пептидов в практику и диагностику СН.

Натрийуретические гормоны. Поскольку симптомы и клинические признаки СН неспецифичны, у многих больных с клиническим подозрением на СН при ЭХОКГ не удастся выявить сколько-нибудь значимых нарушений со стороны сердца.

Альтернативный подход подразумевает измерение концентрации в крови натрийуретических гормонов – семейства пептидов, секреция которых возрастает при органических поражениях сердца, а также при повышении гемодинамической нагрузки на сердце и при ряде внесердечных состояний.

Содержание натрийуретических гормонов (НУП) также повышается с возрастом, но может быть низким у лиц с ожирением или гипотиреозом.

В ходе исследований были определены так называемые «пороговые значения» для НУП.

При остром начале симптомов или резком нарастании для исключения СН уровень мозговых НУП (МНУП) должен быть менее 100 пг/мл, а его N-концевого предшественника (NT-pro BNP) менее 300. При постепенном начале симптомов для исключения СН уровень НУП должен быть менее 35 пг/мл, а NT-pro BNP – менее 125 пг/мл. Чувствительность и специфичность тестов при постепенном начале симптомов ниже, чем при остром начале.

Галектин-3 – один из новых, широко изучаемых биомаркеров, отражающих важные патофизиологические процессы: – воспаление, фиброз и ремоделирование миокарда [6].

В исследовании E. Wilson Grandiu, Petr Jarobini. с соавт. было показано, что уровень галектина-3 связан с риском развития СН после ОКС, что позволяет в перспективе использовать его в качестве биомаркера патологического ремоделирования миокарда, косвенно отражающего тяжесть и прогноз при постинфарктной кардиомиопатии.

Ven Velduiseu с соавт. отмечают, что галектин-3 отличается от других биомаркеров высокой стабильностью и не зависит от пола и возраста пациента [7].

В исследовании HF-Action отмечено, что повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким ФКСН по NYHA [8].

В исследовании Jeunifer E с соавт. впервые приводятся данные об ассоциации галектина 3 с риском возникновения новых случаев СН у практически здоровых лиц [9].

Tsai T.H. с соавт. исследовали уровень галектина-3 у больных инфарктом миокарда, установлено, что показатель $\geq 7,67$ пг/мл. – мощный предиктор

дисфункции ЛЖ (ФВ<40%) с чувствительностью 62,8% и специфичностью 81,7%.

Галектин 3 принимает активное участие в процессе кардинального фиброзирования и развития СН, о чем свидетельствуют экспериментальные и клинические исследования.

В последнее время одним из биомаркеров, обративших на себя внимание исследователей в диагностике и прогнозировании бессимптомного ремоделирования, фиброза и ХСН, является ST-2. Биология ST-2 подразумевает полипептидную роль и важно, как в иммунологическом так и фибротическом ответе миокарда на повреждение.

ST2 (Growth Stimulation express gene 2) относится к семейству рецепторов интерлейкина I (IL-1) и имеет две изоформы – трансмембранную (ST-2L) и секретирующуюся в кровотоке (sST2).

В последнее десятилетие в качестве функционального лиганда ST2 был определен IL-33, секретирующийся фибробластами и оказывающий кардиопротективный эффект в ответ на повреждение миокарда. Растворимый ST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33, способствуя развитию ремоделирования и фиброза сердца.

Установлено, что концентрации sST2 ассоциируются со степенью тяжести симптомов ХСН и нарушением диастолической функции миокарда [10, 11]. Gruson D. et al. установили взаимосвязь между повышением уровня данного биомаркера и ФК ХСН. В частности, средний уровень sST2 у больных I ФК ХСН составлял 43,8 [18,4–200,0] нг/мл, II ФК ХСН 36,5 [18,4–127,2] нг/мл, III ФК ХСН 54,3 [21,5–200,0] нг/мл и IV ФК ХСН 72,2 [25,4–200,0] нг/мл, $p < 0,001$). При этом авторы установили, что степень повышения sST2 не зависела от этиологии ХСН, а также выявили, что возраст, пол, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, уровень гемоглобина, наличие фибрилляции предсердий не имели значительного влияния на степень активности данного биомаркера [12].

В исследовании Lurón J. et al. оценивалось значение sST2, NT-proBNP, высокочувствительного сердечного тропонина T и галектина-3 в отношении развития обратимого ремоделирования миокарда при систолической сердечной недостаточности. ST2 являлся единственным исследованным биомаркером, который был независимо связан с развитием обратимого ремоделирования [6].

В исследовании Dike et al. обнаружены значительные корреляции плазменных концентраций ST2 с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу, толщиной задней стенки в диастолу, внутренним диаметром ЛЖ в диастолу и систолу, размером правого предсердия, индексом массы миокарда ЛЖ, фракцией выброса ЛЖ и отношением E/A у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ [13].

Вместе с тем в доступной литературе недостаточно работ о значимости sST2 в оценке ремоделирования миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В последнее время в ряде исследований установлена высокая прогностическая ценность sST2 у больных с декомпенсированной ХСН [11, 14]. При этом в работах Dieplinger B., Tobias Bredthardt и Alan H.W.Wu показано, что измерение данного биомаркера может быть исключительно полезным для длительного мониторинга ХСН [7, 8].

Так, в исследованиях Rehman S.U. et al. и Shah R.V. et al. при проведении многофакторного анализа Кокса, включавшего несколько установленных клинических и биохимических

прогностических переменных, sST2 оставался независимым предиктором смертности и показал более значимую прогностическую ценность по сравнению с натрийуретическими пептидами [10,15].

Именно это качество делает использование данного биомаркера более выгодным. В последнее время появилась информация о том, что патогенетическая терапия ХСН с целевым использованием β -адреноблокаторов способна обеспечить снижение избыточной медиаторной активности sST2 [16, 17]. Это свидетельствует о том, что миокардиальные интерлейкиновые рецепторы семейства ST2 можно рассматривать как мишень для терапии β -адреноблокаторами с целью предотвращения кардиоваскулярных осложнений.

Результаты исследования EPHEBUS, включавшего пациентов с постинфарктной желудочковой дисфункцией, показали, что неблагоприятное ремоделирование левого желудочка у пациентов с низким уровнем ST2 отмечалось реже в независимости от терапии [9].

В исследовании PRIDE концентрация ST2 служила строгим предиктором смертности при ХСН в течение года. В группе больных, у которых содержание ST2 было выше медианы, риск смерти возрос в 11 раз и не зависел от уровня NT-proBNP [18]. В исследовании S.U. Rehman et al. у 346 больных с декомпенсацией ХСН концентрация ST2 коррелировала с тяжестью симптомов независимо от этиологии заболевания. Сочетанное повышение концентрации ST2 и NT-proBNP позволяло дать наиболее точный прогноз по выживаемости [19]. T. Mueller et al. проводили определение уровня ST2 у 137 больных с декомпенсацией ХСН. К концу 1-го года наблюдения умер 41 пациент. Медиана концентрации ST2 была значимо выше у умерших пациентов и являлась строгим предиктором годовой смертности, не зависящим от других факторов [20]. Ряд исследователей пришли к выводу, что концентрация ST2 может быть лучшим маркером, позволяющим оценить риск декомпенсации ХСН. Повышенное содержание ST2 может быть одинаково важным как для систолической, так и для диастолической функции ЛЖ [18–20].

Необходимо проведение дальнейших исследований для определения роли ST2 как маркера ХСН с целью выработки терапевтической стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davie A.P., Francis C.M., Caruana L., Sutherland G.R., McMurray J.J. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM*. 1997;90 (5):335–9.
2. Mant J., Doust J., Roalfe A., Barton P., Cowie M., Glasziou P. et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technology Assessment [Internet]*. 2009 [cited on February 1, 2018];13 (32)
3. Rutten F.H. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ*. 2005;331 (7529):1379–0.
4. Hawkins N.M., Petrie M.C., Jhund P.S., Chalmers G.W., Dunn F.G., McMurray J.J.V. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11 (2):130–9.
5. Daniels L.B., Clopton P., Bhalla V., Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J. et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. *American Heart Journal*. 2006;151 (5):999–1005.
6. Lupón J., Gaggin H.K., de Antonio M., Domingo M., Galán A., Zamora E., Vila J., Peñafiel J., Urrutia A., Ferrer E., Vallejo N., Januzzi J.L., Bayes-Genis A. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score. *Int J Cardiol*. 2015;184:337–43. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.019.
7. Dieplinger B., Januzzi J.L., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M., Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta*. 2009; 409(1–2):33–40. doi: 10.1016/j.cca.2009.08.010.



8. Breidthardt T., Balmelli C., Twerenbold R., Mosimann T., Espinola J., Haaf P. et al. Heart Failure Therapy: Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *J Card Fail.* 2013;19(12):821–8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.11.003.
9. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J.M. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):243–50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.047.
10. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (18): 1458–65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042
11. J.L. Januzzi Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(4):493–500 DOI: 10.1007/s12265-013-9459-y.
12. Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A., Rousseau M.F. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):e250–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101
13. Dike B. Ojji, Lionel H. Opie, Sandrine Lecour, Lydia Lacerda, Olusoji Adeyemi, Karen Sliwa. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Soluble ST2 in a Cohort of Hypertensive Patients. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2013; 15 (12): 899–904 DOI: 10.1111/jch.12205
14. Manzano-Fernández S., Mueller T., Pascual-Figal D., Truong Q.A., Januzzi J.L. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):259–67. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.011.
15. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010;7 (1): 9–14. doi:10.1007/s11897-010-0005-9
16. Gaggin H. K., Motiwala S., Bhardwaj A., Parks K. A., Januzzi. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and b-Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(6):1206–13. doi: 10.1161/circheartfailure.113.000457.
17. Gaggin H. K., Szymonifka J., Bhardwaj A., Belcher A., De Berardinis B., Motiwala S. et al. Head – to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor–15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 2(1):65–72. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.005.
18. Rehman S.U., Martinez-Rumayor A., Mueller T., Januzzi J.L. Jr. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008; 392(1–2): 41–45.
19. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458–1465.
20. Mueller T., Dieplinger B., Gegenhuber A., Poelz W., Pacher R., Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 2008; 54(4): 752–756.



ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

НИКИШИН А.Г., ЯКУББЕКОВ Н.Т.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии». г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЮИК ВА КАНДЛИ ДИАБЕТ 2 ТИП БОР БЕМОРЛАРДА АНТИАГРЕГАНТ ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИГА ГЕНЕТИК ПОЛИМОРФИЗМНИНГ ТАЪСИРИ.

Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т.

Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази

Кардиоваскуляр геномика максуди беморлардаги юрак- кон-томир касалликларига, жумладан юрак ишемик касалигида кузатиладиган генлар полиморфизмини аниқлашди. Тромбоцитларнинг активацияси ва агрегациясида катнашувчи генлар юрак ишемик касаллигида мойилликнинг шакилланида муҳим аҳамиятга эга. Тромбоцитларнинг агонистлар ва дори воситаларига жавоби уртасида муҳим боғлиқлик бор, шу жумладан гиперреактивлик фенотиби деган наслий фикри уйғотади. ЮИК келувчи ва якунида аҳамиятли тромбоцитларнинг фаолиятига жиддий тасир килувчи гликопротеинлар ва уларни юзасидаги рецепторлардан ташқари мутацияси ҳам тромбоцитлар фаолиятига сезиларли тасир кур- сатмоқда, ва бу. сунгги ун йилларда тадқиқотчил этиборини тортяпти.

Калит сузлари: тромбоцитларнинг вазифалари; генларнинг полиморфизми.

SUMMARY

THE EFFECT OF GENETIC POLYMORPHISMS ON THE EFFECTIVENESS OF ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND WITH TYPE 2 DIABETES MELLITIS

Nikishin A.G., Yakubbekov N.T.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology Tashkent city, Uzbekistan

Cardiovascular genomic consists in the identification of polymorphic genes responsible for the susceptibility to cardiovascular disease including coronary artery disease (CAD). Genes involved in platelet activation and aggregation play a key role in the predisposition to CAD. A considerable inter-variability of platelet response to agonists and to drugs exists and in particular the hyper-reactivity phenotype seems to be heritable. Besides glycoproteins and receptors expressed on platelets surface whose mutations significantly impact on platelet function, moreover researchers in the last decades have paid great attention to the genes involved in the response to anti-platelet drugs, considering their pivotal role in the treatment and outcomes of CAD patients especially those undergoing PCI.

Keywords: Genetic polymorphism; platelets function; high on treatment platelet reactivity.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

Кардиоваскулярная геномика заключается в выявлении полиморфизма генов, ответственных за предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС). Гены, участвующие в активации и агрегации тромбоцитов, играют ключевую роль в предрасположенности к ИБС. Существует значительная взаимозависимость ответа тромбоцитов на агонисты и лекарства, и, в частности, фенотип гиперреактивности кажется наследуемым. Помимо гликопротеинов и рецепторов, экспрессируемых на поверхности тромбоцитов, чьи мутации значительно влияют на функцию тромбоцитов, исследователи в последние десятилетия уделяли большое внимание генам, участвующим в ответе на антитромбоцитарные препараты, учитывая их ключевую роль в лечении и исходе ИБС.

Ключевые слова: полиморфизм генов; функция тромбоцитов; высокая реактивность тромбоцитов.

В последние десятилетия сердечно-сосудистый геном вызывает все больший интерес. Это объясняется выявлением полиморфизма генов, ответственных за предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям, включая

ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1]. Осознание того, что ранняя идентификация субъектов с той или иной степенью риска имеет ключевое значение для оптимизации тактики ведения таких пациентов, и в значительной степени связано с дока-

зательством того, что в 15% инфарктов миокарда (ИМ) и коронарной реваскуляризации, независимо от других традиционных факторов риска, имеетсяотягощенный семейный анамнез. Кроме того, показано, что риск ранней ИБС в три раза выше у родственников с первой степенью родства, чем в общей популяции [2]. Интерес к сердечно-сосудистой геномике вырос параллельно с появлением передовых методов, разработанных для анализа генетических «следов» человека. В настоящее время исследователи перешли от анализа генетических связей и генов-кандидатов в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) к анализу профилей экспрессии miRNA-mRNA.

Гены, участвующие в активации и агрегации тромбоцитов, играют ключевую роль в предрасположенности к ИБС. Многие данные подтверждают, что гиперреактивность тромбоцитов связана с риском возникновения ИМ, и, кроме того, объем тромбоцитов является независимым предиктором исходов после ишемического события [3]. Исследования, проведенные на здоровых добровольцах, продемонстрировали наличие значительной взаимозависимости ответа тромбоцитов на агонисты и позволили сделать заключение о наследственной природе фенотипа гиперреактивности [4]. Более того, в исследовании FRE на выборке близнецов было показано, что наследственные факторы ответственны за 21–30% агонист-индуцированной агрегации тромбоцитов, тогда как другие распространенные сердечно-сосудистые факторы риска играли второстепенную роль [5].

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Гликопротеины тромбоцитов. За сложный каскад, приводящий к свертыванию крови, ответственны множество гликопротеинов, расположенных на поверхности тромбоцитов. Учитывая тот факт, что каждая мутация в генах, кодирующих эти белки, может быть потенциально ответственной за измененную реактивность тромбоцитов, данным гликопротеинам были посвящены немало исследований по выявлению генов-кандидатов.

Далее мы приводим наиболее известные и хорошо изученные полиморфизмы, ответственные за восприимчивость к ИБС. Гены GP1BA и ITGA2 кодируют соответственно гликопротеин Ib и интегрин $\alpha 2\beta 1$, которые отвечают за связывание тромбоцитов с коллагеном. При изучении первого гена было продемонстрировано, что риск развития ИБС увеличивают три его полиморфизма: VNTR (переменное число tandemных повторов последовательности из 13 аминокислот), аллель –5C (замена C/T пятью нуклеотидами перед стартовым кодоном ATG) и Met145 (Met/Thr в остатке 145). Для

второго гена аллель T–807 увеличивает агрегацию тромбоцитов и ускоряет возникновение сердечно-сосудистых заболеваний [6]. GP6 кодирует для гликопротеина VI рецептор коллагена, который играет критическую роль в индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов, диморфизм T13254C также связан с риском развития ИМ [7]. Полиморфизм PLA2 (HPA–1) гена ITGA2B определяет замену Pro/Leu в положении 33 гликопротеина IIIa и отвечает за повышенную агрегацию тромбоцитов, более низкий порог ответа на агонисты и слабый ответ на антиагрегантные препараты. Для данного полиморфизма были продемонстрированы неблагоприятные клинические исходы: более высокий и преждевременный риск возникновения ИМ, более высокий риск развития инсульта у пациентов с гипертонической болезнью и увеличение частоты основных событий у пациентов с известной ИБС [8]. Кроме того, среди гликопротеинов, влияющих на адгезию и агрегацию тромбоцитов, существует Gplb/IX, чей однонуклеотидный полиморфизм (SNP) T524C обеспечивает более высокий риск развития ИБС [9]. CD62P и PSGL–1, гены, кодирующие P-селектин и его лиганд PSGL–1, широко изучались как гены-кандидаты, связанные с ИБС. Методы секвенирования ПЦП выявили 13 SNP, но только полиморфизм T715P был связан с риском возникновения ИМ, что подтверждается исследованием «случай-контроль», в котором было продемонстрировано, что аллель T715 чаще встречается у пациентов с ИБС, особенно у пациентов с гиперхолестеринемией [10].

Таким образом, до настоящего времени большое количество исследований «случай-контроль» выявило связь между SNPs гликопротеинов тромбоцитов и восприимчивостью к ИБС. Тем не менее эти ассоциации не могут быть подтверждены при их оценке на мета-анализе с большим размером выборки, что ставит под сомнение надежность этих доказательств [11].

РЕЦЕПТОРЫ ТРОМБОЦИТОВ

Многие агонисты и антагонисты способны усиливать или уменьшать агрегацию тромбоцитов путем связывания поверхностных рецепторов, кодируемых высокополиморфными генами. Адренергические рецепторы альфа и бета экспрессируются на поверхности тромбоцитов. Даже в случае, если адреналин является слабым агонистом, вариант 6,3 кб рецептора $\alpha 2A$ определяет повышенный ответ и более высокую реактивность тромбоцитов у пациентов с ИБС, получавших двойную антитромбоцитарную терапию (ДААТ) [12]. Генетический вариант гена ADRA2B, ответственный за делецию трех глутаматов в рецепторе $\alpha 2B$, обеспечивает устойчивость к понижающей регуляции, что приводит к более высокому риску острых коронарных событий. Также для ADRB2 были описаны



генетические варианты, влияющие на экспрессию β -рецептора с важными клиническими последствиями: например, аллели-G79 и -A491 были связаны с наличием и степенью тяжести ИБС [13]. Синтаза-3 оксида азота играет ключевую роль в функции тромбоцитов за счет снижения их агрегации. Полиморфизмы Glu298Asp и intron4 (аллель) способствуют развитию атеросклероза и повышению риска развития ИБС, а также влияют на реактивность тромбоцитов у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) на ДААТ [14]. Кроме того, недавно было продемонстрировано, что эффект Glu298Asp компенсируется нагрузочной дозой ДААТ у пациентов со стабильной ИБС, перенесших плановую ЧКВ [15].

Активированные протеазой рецепторы 1 и 4 (PAR-1, -4) в основном участвуют в активации тромбоцитов, опосредованной тромбином, и их полиморфизмы связаны с повышенной агрегацией тромбоцитов. В частности, диморфизм А/Т в промежуточной последовательности 14 определяет повышенную экспрессию PAR-1, а гомозиготность А-аллеля вызывает гиперреактивность тромбоцитов, несмотря на прием клопидогрела у пациентов с ИБС [15]. Более того, диморфизм G/A в локусе 1738 является еще одним важным полиморфизмом, который, как было продемонстрировано, увеличивает риск возникновения ИМ.

Простагландин H2 в тромбоцитах метаболизируется в тромбоксане (ТХА2) тромбоксан-синтазой, и связывание с его рецептором ТХА2R увеличивает агрегацию тромбоцитов. Интересно, что в исследовании случай-контроль полиморфизм rs768963 чаще встречался у пациентов с ОНМК, в то время как полиморфизм rs1131882 был связан с более высоким риском уязвимости сонной артерии [15].

Рецептор эндотелиальной агрегации тромбоцитов 1 непосредственно связан с тромбоксановым путем [16]. В исследованиях была обнаружена значимая связь между конкретной областью хромосомы 1q23 и сердечно-сосудистыми событиями, а затем дальнейший анализ выявил наличие в этой области полиморфизма rs12041331 PEAR1. Этот полиморфизм способен влиять на реакцию на антитромбоцитарные препараты, а носители А-аллеля имеют повышенный риск развития ИМ. Совсем недавно другие генетические вариации PEAR1 продемонстрировали свою связь с реакцией на аспирин и клопидогрел у пациентов с ИБС: rs11264580, rs2644592, rs3737224. Наконец, полиморфизм C2238 гена, кодирующего предсердный натрийуретический пептид (ANP), связан с более высоким риском цереброваскулярных несчастных случаев и ИМ. Среди возможных механизмов, лежащих в основе неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у носителей генетического варианта C2238, была предложена повышенная агрегация тромбоцитов [17].

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕАКЦИИ НА АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Фармакогенетика – это раздел фармакологии, занимающийся изучением генетических факторов, влияющих на реакцию на лекарства. Множество препаратов, используемых в кардиологии, в том числе ААТ характеризуются большой вариабельностью ответа и, по крайней мере, половина причин заключается в полиморфизме генов, участвующим в их метаболизме. Оптимальное ингибирование агрегации тромбоцитов имеет решающее значение у пациентов с ИБС, особенно у пациентов, перенесших ЧКВ и имплантацию стента, доказательством чего являются худшие результаты, связанные с ишемическими событиями и тромбозом стента у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов. Все вышесказанное побудило интерес к идентификации генетических детерминант – так называемой устойчивости к ААТ.

УСТОЙЧИВОСТЬ К АСПИРИНУ

Распространенность устойчивости к аспирину широко варьирует в зависимости от дозировки и метода, используемого для его оценки. В исследованиях, использовавших 100 мг и/или менее, наблюдалась более высокая распространенность резистентности по сравнению с исследованиями, в которых использовалось 300 мг или более (36% против 19%) [18]. Клинические результаты, связанные с резистентностью к аспирину у пациентов с ИБС, были тщательно изучены, и, помимо метода оценки или используемого определения, все продемонстрировали увеличение ишемических событий у пациентов, перенесших плановую ЧКВ. Кроме этого, было показано, что высокая нагрузочная доза аспирина перед ЧКВ, по-видимому, преодолевает вариабельность ответа тромбоцитов [19]. Несмотря на то, что ответы на наличие ассоциаций сохраняются противоречивыми, предполагаемыми полиморфизмами, ответственными за устойчивость к аспирину, являются COX1 (A842G, C50T), P1A1/A2, GPIa (C807T), P2Y12 (H1/H2), P2Y1 (8A1622G) и, более того, у пациентов с диабетом ADRA2A (rs4311994), TXBA2R (rs1131882), PLA2G7 (rs7756935), 9p21.3 (rs10120688) [20].

УСТОЙЧИВОСТЬ К КЛОПИДОГРЕЛУ

Высокая реактивность тромбоцитов, несмотря на лечение клопидогрелем, может объясняться генетическим полиморфизмом рецептора P2Y12 или ферментов, участвующих в его метаболизме, таких как CYP, ABC и PON. P2Y12 является рецептором ADP, экспрессируемым на поверхности тромбоцитов, и при необратимом связывании клопидогрела с ним, делает невозможным связь его природного лиганда, таким образом ингибируя агрегацию тромбоцитов. Этот рецептор является высоко полиморфным, и было обнаружено,

что пять SNP увеличивают риск развития ИБС: C139T, T744C, вставка в положении 801, трансверсия C34T и G52T. Поскольку эти генетические варианты были обнаружены в неравновесном сцеплении, можно определить два гаплотипа: H1 (139C, 744T, 801-A, 52G) и H2 (139T, 744C, 801A, 52T). Последний гаплотип был связан с более высокой агрегацией тромбоцитов и наличием заболеваний периферических артерий. Тем не менее, доказательства у пациентов с ИБС все еще являются противоречивыми, действительно, было обнаружено отсутствие связи между более высокой агрегацией тромбоцитов и, например, T744C как у пациентов со стабильной ИБС, так и у пациентов с NSTEMI, тогда как недавнее другое исследование продемонстрировало более высокую распространенность этого аллеля у пациентов с ОКС [21]. Напротив, установлена связь между устойчивостью к клопидогрелу и полиморфизмом ферментов CYP. В частности, CYP2C19 является основным ферментом, ответственным за превращение клопидогрела в его активный метаболит. Несмотря на то, что для этого гена было идентифицировано до 25 SNP, CYP2C19 *2 и CYP2C19 *3 являются наиболее изученными аллельными вариантами, ответственными за потерю функции фермента, в то время как аллель CYP2C19 *17, по-видимому, связан с усилением его функции. Тем не менее, последние данные свидетельствуют также о роли аллелей *4 и *8 в вариативности ответа клопидогрела [22].

Частота распространенности аллелей *2 составляет 15% у кавказцев и африканцев и 29–35% у азиатов. Аллели *2 и *17 находятся в неравновесном сцеплении и, основываясь на комбинации этих двух, пациенты могут быть определены как очень быстрые, быстрые, промежуточные или слабые метаболизаторы клопидогрела. Пациенты с потерей по крайней мере одного функционального аллеля имеют снижение активности метаболизирования на 32%, и, кроме того, имеет место дозозависимость [23]. Тем не менее, полученные доказательства способствовали тому, что на этикетке клопидогрела FDA опубликовало предупреждение для слабых и промежуточных метаболизаторов [22]. Поскольку исследование GRAVITAS показало, что у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов при лечении ЧКВ увеличение дозы клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг+150 мг ежедневно) не снижает конечную точку сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ и тромбоза стента, поэтому единственной полезной стратегией у этих пациентов является лечение альтернативными ингибиторами P2Y₁₂, такими как прасугрел или тикагрелор [24]. Многие исследования подчеркивали влияние генотипа CYP2C19 на реактивность тромбоцитов у пациентов с ИБС. В частности, аллель *2 ответственен за высокую реактивность тромбоцитов у пациентов, принимающих ДААТ

после ЧКВ и стентирования, в то время как реакция на аспирин не изменяется. Кроме того, аллель *3 также играет ключевую роль, и его влияние на устойчивость к клопидогрелу больше, чем у аллеля *2 у азиатов [25]. Соответственно, исследования TRITON-TIMI 38 и PLATO показали, что носители аллеля *2, получавшие клопидогрел чаще страдали ССЗ, чем пациенты, не принимавшие препарат. Тем не менее исследования, включающие пациентов с более низким риском, невысокой долей ЧКВ и стентирования или получавших клопидогрел при фибрилляции предсердий и инсульта, не смогли продемонстрировать связь между *2 аллелем и сердечно-сосудистыми событиями [22]. По этой причине Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики рекомендует проводить терапию по генотипу CYP2C19 только у пациентов с ОКС или перенесших ЧКВ [25]. Польза определения метаболического профиля клопидогрела (медленных и быстрых метаболизаторов) недавно была отвергнута исследованием ARCTIC-GENE, где в группе медленных метаболизаторов не наблюдалось достоверного увеличения частоты комбинированной смертности, инфаркта миокарда, тромбоза стента, инсульта или срочной реваскуляризации через год после имплантации стента. Генотипирование для идентификации потери функциональных аллелей достаточно четко прогнозировало реакцию тромбоцитов на клопидогрел, хотя не было связано с клиническими результатами [18]. Кроме того, мониторинг функции тромбоцитов и коррекция лечения в исследовании ARCTIC не улучшили конечные результаты [15]. Интересно, что у 32% быстрых метаболизаторов исследования ARCTIC-GENE был обнаружен слабый ответ на клопидогрел, подтверждающий гипотезу о том, что генетический профиль CYP2C19 не является единственным фактором, влияющим на высокую реакционную способность тромбоцитов при лечении. Взаимодействие лекарств играет важную роль в устойчивости к клопидогрелу, особенно это касается взаимодействия с ингибитором протонной помпы [26]. CYP2C19, CYP3A4, CYP2C9 являются ферментами, участвующими в их метаболизме, но также ингибируются этими лекарственными средствами, влияя на активность клопидогрела. Наибольшее взаимодействие с CYP2C19 было продемонстрировано для эзомепразола и омепразола, в то время как пантопразол, по-видимому, не ослабляет ответ на клопидогрел [27], поэтому их взаимодействие с клопидогрелом не может рассматриваться как эффект класса в целом [27]. Такие стратегия в преодолении взаимодействия омепразол-клопидогрел, как увеличение дозировки клопидогрела, не увенчалась успехом. Исследование COGENT показало, что комбинация омепразола и клопидогрела приводила к уменьшению желудочно-кишечного кровотечения, но не увеличивала риск MACE или ИМ



при назначении омега-3, тем не менее, исследование было остановлено ранее из-за отсутствия финансирования, поэтому дни наблюдения были меньше, чем ожидалось, а также количество MACE было низким. Даже если в исследовании TRITON-TIMI 38 не было никакой связи между использованием ингибиторов протонной помпы и сердечно-сосудистой смертности, ИМ или инсульта у пациентов, получавших клопидогрел, последующий мета-анализ показал, что комбинация клопидогрела и ингибиторов протонной помпы увеличивала риск развития тромбоза MACE и стента и ИМ после ЧКВ, без влияния на долгосрочную смертность и все причины смертности [28]. Ген ABCB1 кодирует Р-гликопротеин, экспрессируемый в эпителиальных клетках кишечника и ответственный за переход клопидогрела из просвета кишечника в желчь, что ограничивает абсорбцию и биодоступность клопидогрела. В фармакогенетическом анализе TRITON-TIMI 38 было показано, что полиморфизм C3435T и, в частности, аллель T, является независимым предиктором первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) [29]. Тем не менее в отношении этой ассоциации все еще возникают сомнения, вызванные другими противоречивыми исследованиями [30].

PON1 является геном, кодирующим параоксоназу 1, кальций-зависимый антиоксидантный фермент, высвобождаемый печенью в кровообращение и переносимый липопротеинами высокой плотности, который участвует в биоактивации клопидогрела. Полиморфизм Q192R способен влиять на реакцию клопидогрела, действительно, гомозиготные пациенты QQ192 имеют более низкую активность PON, более низкий активированный клопидогрел, более высокую реактивность тром-

боцитов и более высокий риск тромбоза стента [31]. Тем не менее результаты различных исследований остаются противоречивыми.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В то время как исследователи отказались от стратегии оценки реактивности тромбоцитов в качестве руководства антиагрегантной терапией, использование фармакогенетики является одним из современных альтернативных методов для подбора безопасной и эффективной дозы ААТ. Всего за 60 минут (это время теста на генотипирование), врач может оценить риск и пользу ААТ. Контингент, который может извлечь из данного подхода пользу – пожилые и слабые пациенты, так как существует тенденция эмпирически относиться к ним менее агрессивно, выбирая менее эффективную антитромбоцитарную терапию, тем не менее всегда присутствует страх недостаточного торможения тромбоцитов и ишемических событий. Еще один аспект, который следует учитывать, – это фармакоэкономический аспект. Действительно, прасугрел и тикагрелор являются не только более сильнодействующими лекарственными средствами, но и более дорогостоящими, поэтому их широкое назначение всем, кто нуждается в двойной антитромбоцитарной терапии, кажется пустой тратой ресурсов. Тем не менее генотипирование также не является бесплатным, так что теперь результаты исследования POPular Genetics ожидаются с большим интересом. Это продолжающееся крупномасштабное исследование, в котором анализируются экономическая эффективность, клиническая выгода и безопасность антиагрегантной терапии, управляемой генотипом CYP2C19, по сравнению с нестандартной стратегией для пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wung S.F., Hickey K.T., Taylor J.Y. et al. Cardiovascular genomics. *J Nurs Scholarsh* 2013;45:60–8.
2. Vaidya D., Yanek L.R., Moy T.F. et al. Incidence of coronary artery disease in siblings of patients with premature coronary artery disease: 10 years of follow-up. *Am J Cardiol* 2007;100:1410–5.
3. Boos C.J., Lip G.Y. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease – what does it mean? *Thromb Res* 2007;120:11–3.
4. Yee D.L., Sun C.W., Bergeron A.L. et al. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood* 2005;106:2723–9.
5. Gaxiola B., Friedl W., Propping P. Epinephrine induced platelet aggregation. A twin study. *Clin Genet* 1984;26:543–8.
6. Kunicki T.J. The influence of platelet collagen receptor polymorphisms in hemostasis and thrombotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:14–20.
7. Ollikainen E., Mikkelsen J., Perola M. et al. Platelet membrane collagen receptor glycoprotein VI polymorphism is associated with coronary thrombosis and fatal myocardial infarction in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2004;176:95–9.
8. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:41.
9. Abboud N., Amin H., Ghazouani L. et al. Polymorphisms of human platelet alloantigens HPA-1 and HPA-2 associated with severe coronary artery disease. *Cardiovasc Pathol* 2010;19:302–7.
10. Bugert P., Vosberg M., Entelmann M. et al. Polymorphisms in the P-selectin (CD62P) and



- P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) genes and coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:997-1004.
11. Ni W., He J., Wang H. et al. Association of Platelet Membrane Glycoprotein HPA-2a/b, GP VI T13254C, and GP Iba VNTR Polymorphisms with Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:1538750.
 12. Peace A.J., Mangiacapra F., Bailleul E. et al. α 2A-Adrenergic receptor polymorphism potentiates platelet reactivity in patients with stable coronary artery disease carrying the cytochrome P450 2C19*2 genetic variant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1314-9.
 13. Barbato E., Berger A., Delrue L. et al. GLU-27 variant of beta2-adrenergic receptor polymorphisms is an independent risk factor for coronary atherosclerotic disease. *Atherosclerosis* 2007;194:e80-6.
 14. Strisciuglio T., Di Gioia G., De Biase C. et al. Genetically Determined Platelet Reactivity and Related Clinical Implications. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015;22:257-64.
 15. Dupont A., Fontana P., Bachelot-Loza C. et al. An intronic polymorphism in the PAR-1 gene is associated with platelet receptor density and the response to SFLLRN. *Blood* 2003;101:1833-40.
 16. Yi X., Lin J., Luo H. et al. Genetic variants of PTGS2, TXA2R and TXAS1 are associated with carotid plaque vulnerability, platelet activation and TXA2 levels in ischemic stroke patients. *PLoS One* 2017;12:e0180704.
 17. Carnevale R., Pignatelli P., Frati G. et al. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP. *Sci Rep* 2017;7:3797.
 18. Hovens M.M., Snoep J.D., Eikenboom J.C. et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
 19. Mangiacapra F., Barbato E. Individual variability of response to antiplatelet therapy is an important determinant of adverse clinical outcome. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2010;17:121-30.
 20. Postula M., Kaplon-Cieslicka A., Rosiak M. et al. Genetic determinants of platelet reactivity during acetylsalicylic acid therapy in diabetic patients: evaluation of 27 polymorphisms within candidate genes. *J Thromb Haemost* 2011;9:2291-301.
 21. Zoheir N., Abd Elhamid S., Abulata N. et al. P2Y12 receptor gene polymorphism and antiplatelet effect of clopidogrel in patients with coronary artery disease after coronary stenting. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:525-31.
 22. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317-23.
 23. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
 24. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
 25. Jeong Y.H., Tantry U.S., Kim I.S. et al. Effect of CYP2C19*2 and *3 loss-of-function alleles on platelet reactivity and adverse clinical events in East Asian acute myocardial infarction survivors treated with clopidogrel and aspirin. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:585-94.
 26. Fernando H., Dart A.M., Peter K. et al. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy. *Thromb Haemost* 2011;105:933-44.
 27. Simon N., Finzi J., Cayla G. et al. Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1059-66.
 28. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17.
 29. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312-9.
 30. Su J., Yu Q., Zhu H. et al. The risk of clopidogrel resistance is associated with ABCB1 polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population. *PLoS One* 2017;12:e0174511
 31. Bouman H.J., Schömig E. van Werkum J.W. et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med* 2011;17:110-6.



КАРДИОРЕСПИРАТОР ТИЗИМ ЎЗГАРИШЛАРИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АХАМИЯТИ

АЛЯВИ Б.А., ТИЛЛОЕВА Ш.Ш., РАХИМОВА Д.А., КАЮМОВА М.Б.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Бухоро тиббиёт институти, Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Бухоро, Тошкент, Узбекистан

ХУЛОСА

КАРДИОРЕСПИРАТОР ТИЗИМ ЎЗГАРИШЛАРИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АХАМИЯТИ

Аляви Б.А., Тиллоева Ш.Ш., Рахимова Д.А., Каюмова М.Б.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Бухоро тиббиёт институти, Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институти., Тошкент, Бухоро, Узбекистан.

Сурункали ўпка обструктив касаллиги ва бронхиал астма бўлган беморларда, юрак ўнг қоринча диастола дисфункцияси ривожланиши ва бронх-ўпка тизими вентиляция – перфузия функционал ўзгаришларида, кардиореспиратор тизим ўзгаришларида эндотелий дисфункциясининг патогенетик ахамиятини адабиётлари шархи ўтказилди. Вентиляция – перфузия функционал ўзгаришларининг даражаси, дезадаптация жавоб реакциясини англатиб, ўпка артерия гипертензияси ва юрак ўнг қоринча диастола дисфункцияси, эндотелий дисфункцияси билан паралел кечишини белгиловчи маркерлар сифатида аниқланди.

Калит сўзлар: эндотелий дисфункцияси, кардиореспиратор тизим, сурункали ўпка обструктив касаллиги, бронхиал астма, вентиляция-перфузия.

SUMMARY

PATOGENETIC IMPORTANCE OF ENDOTHELIUM DISFUNCTIONS AT BREACHES OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM

Alyavi B.A., Tilloeva Sh.Sh., Rakhimova D.A., Kayumova M.B.

SC «Republican specialized scientific and practical medical center of therapy and rehabilitation», Bukhara medical Institute, Tashkent pediatric medical institute. Tashkent, Bukhara, Uzbekistan

Literary analysis is made pathogenetic importance of endothelium disfunctions at breaches of cardiorespiratory system, the health related to parameters of right ventricular dysfunction and ventilation-perfusion functions in patients with chronic obstructive pulmonale diseases and bronchial asthma complicated by chronic cor pulmonale. To elucidate how it relates to parameters of right ventricular remodeling function and parameters, endothelium disfunctions of respiratory function of bronho-pulmonale systems. Consequently, the parameters of respiratory dysfunction related with right ventricular remodeling and dysfunction.

Key words: endothelium disfunctions, cardiorespiratory system, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonale diseases, cor pulmonale, respiratory function.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Аляви Б.А., Тиллоева Ш.Ш., Рахимова Д.А., Каюмова М.Б.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Бухарский медицинский институт, Ташкентский педиатрический медицинский институт. г.Ташкент, г.Бухара, Узбекистан.

Проведен литературный анализ патогенетического значения эндотелиальной дисфункции при нарушениях кардиореспираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой осложненной различной степенью легочного сердца, изучена взаимосвязь развития диастолической дисфункции правого желудочка сердца, эндотелиальной дисфункции и функциональных параметров вентиляции, перфузии бронхолегочной системы. Степень вентиляционно-перфузионной дисфункции, является маркером легочной гипертензии и диастолической дисфункции правого желудочка сердца, что указывает на дезадаптационную реакцию организма.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, кардиореспираторная система, бронхиальная астма, хронические обструктивные болезни легких, вентиляция-перфузия, легочное сердце, вентиляция-перфузия



Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг «Ўпка саломатлигига амалий ёндошув» (Practical Approach to Lung Health – PAL) стратегияси асосида [1] нафас органлари касалликларини ташхислашга оид замонавий маълумотларида, нафас аъзолари касалликларидаги қон-томир ўзгаришларининг ривожланиши патогенетик механизмига турли қарашлар келтирилган. Текширишлар асосида ўпка артерия гипертензияси ташхиси ўпка артериясида систолик қон босими >25 мм.с.уст. ва ўпка артериясида ўртача босим >18 мм.с.уст. бўлганда қўйилади [25,32].

Алвеолалар хавосидаги кислород миқдори ўпка артерияси гемодинамикасига таъсири 60 – йиллар аввал исботланган. Belhaj A, Dewachter L, Kerbaul F. et al. [18] тажрибада мушуклардаги ўпка гипертензияси моделига ўткир гипоксия синамаси ўтказилганда, марказий ва периферия вазоконстрикциясининг индукцияланишини тадқиқотларида кўрсатганлар.

Vonk-Noordegraaf A., Marcus J.T., Holverda S. et al. [30] таъкидлашларича оз маҳаллий қисм гипоксияси, системали артериялар дилатациясини чақиради. Алвеола гипоксияси кучли вазоконстрикция омили бўлиб, артерия қон-томирларида кислород миқдорини бир хилда сақлаш учун перфузияни камайтиради. Ўпканинг вентиляция бўлмаган қисмларида вазоконстрикция феномени пайдо бўлади.

Кароли Н.А. Ребров А.П. текширувчилар [6], СОЎК бўлган 69 та беморларни 2 гуруҳга: 1 – гуруҳ II – даражали ва 2 – гуруҳ III–IV даражали беморларга ажратганлар. Касалликнинг оғирлик даражаси ва бронхообструкция ортиши билан гипоксия ҳисобига систолада ўпка артерия босими ортиши 1 ва 2 – гуруҳларда 20.6% ва 41.9% ортиши аниқланган. Бу ҳолат майда ўпка артерияларининг спазмини англариб, ўпка қон-томирлари кўндаланг кесими бўйича камайиши кузатилган. Гипоксемия натижасида эндотелий дисфункцияси кучайиб, ремоделловчи агентлар гиперактивацияси ва юрак ўнг қоринча диастоладаги дисфункцияси 1 ва 2 – гуруҳларда 47.8% ва 72.1% ортишлари қайд этилган. Изланишларда, азот оксиди стабил метаболитларини – SM_{No} аниқлаш ўпка артерия гипертензиясини прогнозловчи омил сифатида баҳоланган. 1 ва 2 – гуруҳлар беморларида азот оксиди стабил метаболитлари 6.2 ва 4,7 мкмол/л миқдорига тушгани қайд этилади (нормада $9,5 \pm 0,6$ мкмол/л). Хулосаларда, СОЎК бўлган беморларда, гипоксия ҳисобига систолада ўпка артерия босими, юрак ЎҚ ДД ортиши ва SM_{No} пасайиши, касалликнинг оғирлик даражасига узвий кечишини тасдиқлаганлар [9,17].

Ҳозирги вақтда кўплаб изланувчилар гипоксия вазоконстрикциясининг рефлексор – асаб механизми бўйича ривожланишини инкор этиб, гипоксиянинг майда артериялар силлиқ мушакларига бевосита таъсири сифатида тушунтирмақдалар.

Қатор клиник текширишларда [11,10] гипотензив препаратлар, стероид гормонлар, биоген аминлар, простагландинларнинг сурункали обструктив ўпка касаллиги, бронхиал астма, юрак ишемик касаллиги, артериал гипертензияда ва бошқа касалликларда ўпка артерия гипертензиясини стабиллаштирилган. Хулосаларда, гипоксия ўпка артериялари силлиқ мушак тўқимасининг, калий-натрий насоси энергия таъминланишини пасайтириши сабабли, бевосита вазоконстрикция чақиритиши талқин қилинади.

Сурункали обструктив ўпка касалликлари ва бронхиал астмада ўпка артерия бирламчи гипертензияси гипоксия ҳисобига ривожланиб, оксигенотерапия натижасида SO_2 87% дан 95–100% гача кўтарилиши тасдиқланган. Қисқа вақт давомида ҳаво-кислород аралашмасидан хатто жуда оз концентрацияларда ҳам ингаляция қилинганда ўпка артерия ўртача босими 28 дан 22 мм.с.уст. гача камайдиган ($p < 0,05$) [24,23].

Изланувчиларнинг [11] фикрларича, гипоксия ва эндотелиал дисфункция вазоконстрикцияси ривожланганда, ўпкада вентиляция – перфузия жараёнларини чеклайди. Кўкрак қафасида босим ортиши сабабли, юрак ўнг қоринчасида эрта ва кечки веноз қон қуйилиши максимал тезлиги нисбати (E/A $1,42 \pm 0,09$ дан $0,94 \pm 0,07$ гача) камайишлари ($p < 0,01$) кузатилган.

Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. [19] қайд этилганлардан фарқли фикрдаги текширувларда, сурункали обструктив ўпка касаллиги ва бронхиал астмада ўпка артерия гипертензияси, эрта ривожланиш даврида вентиляция – перфузия ҳолатини, метаболит жараёнларни бузмасликка йўналган компенсатор жараён ҳисобланади. Дақиқада қон айланиш ҳажми $4,80 \pm 0,23$ дан $6,10 \pm 0,26$ литрга ортиши, яъни гемодинамик ўзгаришлар фақат мослашув, компенсатор жавоб реакцияси эканлигини таъкидлайдилар.

Юқорида кўрсатилган маълумотларга қўшилган, лекин маҳаллий респиратор ўзгаришлар марказий ва умумий гемодинамика фаолиятини бузиши Викторова И.А., Трухан Д.И. [26] томонидан эътироф этилиб, периферия гемодинамикаси максимал тезлиги, ўпка вентиляцияси камайишига тўғри пропорционал силжиши FEV_1 $38,2 \pm 0,5\%$, FVC $56,8 \pm 1,1\%$ пасайганда, елка артериясида V_{max} 1,05 марта пасайиши назорат гуруҳига нисбатан, ўзгаришлар фарқининг аниқлиги ҳақиқийлиги таҳлил қилинган.

Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, et al. [29] текширишларида ўпка артерия гипертензияси кўп даражада ортиши (ЎАБўр 32 мм.с.уст.), юрак чап қоринча (LVH) диастолик дисфункцияси (75,7%) корреляцияланганлиги, артериал қон кислород билан таъминланиши 83–85% дан ва кислород босими 60 ммHgдан паст бўлганда кузатилади.



Кўп муаллифларнинг [20,27] талқинларига асосан, сурункали обструктив ўпка касаллиги ва бронхиал астмада юрак чап қоринча ва ўнг қоринча (RVH) диастола функцияси, юрак ритми ўзгаришлари, нафас етишмовчилиги даражасига боғлиқ яъни, ташқи нафас фаолияти $FEV1 < 60\%$ ва $FEV1 < 30\%$ бўлганда, ўпка артерия гемодинамикаси кўрсаткичларидан LVH ва RVH диастола охири размери $3,65 \pm 0,3$ ва $3,87 \pm 0,3$ см. ўзгаришлари билан корреляцияланган. Гипоксемия $85,3$ ва $76,4\%$ пасайганда, систолик индекс $2,72 \pm 0,12$ дан $3,27 \pm 0,16$ ва $3,38 \pm 0,12$ л/м² вазоконстрикция ортисидан далолат беради.

Ўпка вазоконстрикциясини қувватловчи гиперкапния pCO_2 55 мм.с.уст. бўлган ўткир ва сурункали ўпка артериал гипертензиясида ўпка юраги декомпенсацияланган даврда, қон кислота-асос ҳолати ацидоз томон силжиб, ўпка вазоконстрикцияси кучаяди. Фақат гиперкапния эмас, балки юрак қисқариши: отиш ҳажми $79,9 \pm 3,5$ дан $70,5 \pm 2,1$ мл.гача пасаяди ($p < 0,05$) Патогенетик ўзгаришларни таҳлил қилинганда, гиперкапния, вазоконстрикцияни ва гипервентиляцияни жавоб реакция сифатида чақиради [23].

Изланишларда [26] аниқланишича, юрак ўнг қоринча девори қалинлиги $0,48 \pm 0,01$ дан $0,65 \pm 0,01$ см.гача ортиши, қондаги кислород парциал босими билан эмас, балки гиперкапния даражаси билан корреляцияланганлиги ($r = 0,52$) қайд этилган. Хулосаларда: ўпка артерия ремоделиниши ва гипертензияси стабилланишга, ўпка артерияси босими кўп вақт ортиши, интима ўрта қавати гипертрофияси, фибрози ва томир диаметри кичрайиши каби морфологик ўзгаришлар сабаб бўлиши таъкидланади.

Баланд тоғли ҳудудларда (денгиз сатҳидан $2400-3500$ метр баландликда) яшовчи гипоксик ўпка артерия гипертензияси бўлган (ЎАБўр > 30 мм.с.уст.) беморларда юрак ЎҚ ДД 2 тури: гипертрофик ва псевдонормал турлари аниқланган [12]. Бу беморларга ўткир гипоксия синамаси ўтказилганда диастоладаги «захира» баҳоланиб, систоладаги яширин дисфункция ва ЎАГни вазодилататорлар билан даволаш самарасини прогнозланган. Изланишларда эритроцитоз туфайли қон қуюқлашиши тоғли ҳудудларда яшовчи соғлом кишиларда ўпка артерия гипертензияси ва юрак ўнг қоринча гипертрофиясини чақирувчи асосий сабаб хисобланган.

Гипоксия сабабли полицитемия қон қуюқлашишини ва ўпка артерия гипертензиясини кучайтириб, гипертрофияланган ва дилатацияланган юрак ЎҚ компрессияли таъсири сабабли, чап қоринча эртанги тўлиш спектри $0,73 \pm 0,05$ дан $0,52 \pm 0,03$ м/с. гача пасаяди ($p < 0,05$) [31].

Бир қатор муаллифлар [15,22,30] кўрсатишларича, СОЎК бўлган беморларда эндотелиал дисфункция ва ЎАГ ортиши натижасида юрак ЎҚ тўлиши пасаяди, ўнг бўлмачада эса босм

ўзгармаслигини қайд этадилар. Бошқа изланувчилар қарама-қарши тахминлари бўйича, қон қуюқлашиши ва эндотелий дисфункциясини ўпка артерия гипертензияси генезида катта аҳамияти йўқ, чунки бу ҳолатдан ўпка артерияси компенсатор кенгайиши билан чиқарилади. Қон хусусиятлари ўзгариши фақат кичик қон тизимида қаршиликни ошириши билан чекланади, деган хулоса берилган.

Илмий манбаларда кейинги вақтларда эйтибор берилаётган йўналиш, ўпка артерия гипертензиясини оширувчи сабаблар: эндотелий дисфункцияси, апоптоз жараёнлари, ўпка артерияси девори мембраналари поғонасидаги патологик ўзгаришлар ҳисобланади.

Таърибаларда аниқланишича ўпка артерияси эндотелий хужайралари 3 та кучли вазодилататор субстанциялар: простациклин, эндотелий бўшаштирувчи омил (азот оксиди – NO унинг қисми) ва эндотелиал гиперполяризацияловчи омил борлиги аниқланган. Эндотелий бўшаштирувчи омил ва простациклин нафақат томирларни очувчи, балки тромбоцитлар агрегацияси ва адгезиясини ингибирлаши кўп илмий манбаларда кўрсатилади.

Agusti A.G.N., Neff T.A. [15] текширишларида «in vitro» 29 та беморнинг 17 тасида ЎАГ, 12 тасида ЎАГ бўлмаган беморларда кўрсатма бўйича, жаррохлик йўли билан ўпка артерияси олиб ташланган. Турли вазоконстрикторлар ET-1, NE, Phe, 5-НТ, Ang II юбориб, ўпка артерияси кузатиб борилган. Тадқиқотлар натижасида ЎАГ даврида ЎАГ ET-1 тасирида томирлар констрикцияси ортган, NE, Phe, 5-НТ, Ang II тасирида ЎАГ қисилиши камайган. ЎАГ бўлган беморларда умумий томирлар эластиклиги – ўзгаришсиз, майда томирларда эса кучли эндотелиал дисфункция ва вазоконстрикция аниқланган. Хулосада, нейроэндокрин фаолият ЎАГ ривожланиши патогенезида асосий ўринни эгаллаши келтирилган.

Допплерография текширувида [14] бронхиал астма III – IV поғонада бўлган беморларда эндотелийга боғлиқ вазодилатация мос равишда: $V_{max} = 3,0 \pm 0,6$ м/с ва $2,2 \pm 0,3$ м/с.гача ($p < 0,05$) ўзгарган. Елка артериясида ўтказилган компрессияли синамада V_{max} камайиши, ЎАГ ва юрак ўнг қоринчасида ДД ортиши билан корреляцияланган боғлиқлик ($r = 0,55$; $r = 0,67$; $p < 0,05$) аниқланган. Яъни, эндотелийга боғлиқ релаксация ва БА оғирлиги ортгани сари юрак ўнг қоринчаси диастолада тўлиши кучайиши билан кечиши таъкидланади.

Вазоконстрикция ва ўпка артерия гипертензияси келиб чиқиш сабабларидан бири томир интимаси тузилиши, патологик ўзгаришлари туфайли эндотелий фаолиятининг камайиши хисобланади. Текширувчилар ўпка артерия гипертензияси БА бўлган беморларда эндотелинлар ва эндотелий бўшаштирувчи омил ўртасида мутаносиб

бузилиши, гипоксия даражасига боғлиқлигини кўрсатганлар [32].

Клиник изланишларда Наливайко Оксана [8] сурункали обструктив ўпка касаллиги ўпка артерия гипертензияси бўлган 87 та беморнинг 75% II и III даража оғирликда, 25% беморда СОЎК ўта оғир IV – даража аниқланган. Оғир даражаларда ривожланмаган кучли гиперкапния раСО₂ 71,43% беморда, гиперкапния раСО₂ 28,57% беморларда аниқланган. Текширувдаги 58 та беморда диастолада размерлар: юрак ЎҚ 30,41±0,63 мм., ўнг бўлмача 46,03±0,67 мм.гача ортган. ЎАБ 46,16±1,54 ммHg. Бўлган 26,92% беморларда юрак чап қоринча диастоладаги размери 50,3±1,0 мм.дан 59,3±1,7 мм.гача ортишлари қайд этилган.

Текширишлар дақиқада қон хажми ортиши, сурункали обструктив ўпка касаллиги беморларда ўпка артерияси қон айланишини ошириб, ўпка артерия гипертензияси чақиришини кўрсатган. Соғлом кишиларда эса дақиқада қон хажми жисмоний ҳаракатлардан ортиб, ўпка артерия гипертензиясига таъсир этмайди. Шу боис ўпка артерия гипертензиясининг эрта босқичларида дақиқада қон хажмини баҳолаш ахамиятлидир. Кейинги вақтларда тиббиёт амалиётида инвазив ва ноинвазив усуллар ёрдамида сурункали обструктив ўпка касаллиги эрта босқичларида гемодинамик ўзгаришлари яъни, кичик қон айланиши тизимида ўпка артерия гипертензияси ва ўпка артерия систолик қаршилиги ортиши кузатилади [1,32].

Маълумки, сурункали обструктив ўпка касаллиги ва оғир бронхиал астмада юрак ўнг қоринчаси (ЮЎҚ) энг ноқулай шароитда бўлади, чунки доимий гемодинамик оғирликка учрайди. Юрак чап қоринчаси девор қалинлигига нисбатан юққа бўлиб, босим ортишига қийинрок мослашади. Соғлом кишиларда юрак ўнг қоринчаси босим насоси эмас, балки хажмий насос сифатида ишлайди.

Гипоксемия ва босим оғирлигига жавобан ўпка артерия гипертензияси стабиллашуви даврида, миокард реакцияси – гиперфункция ва гипертрофия ривожланиб, дақиқада қон хажми ва уриш хажми ортиши билан кузатилади. Бироқ юрак ўнг қоринча гиперфункция ва гипертрофияси ривожипоксемия даражаси, унга нисбатан турли жавоб реакцияларининг кўшилиш механизмига боғлиқ. Бу ўринда Струтынский А. В., Сивцева А.И., Бакаев Р.Г. [13] сурункали гипоксия миокард гипертрофиясини эмас, балки дистрофияси ривожлантиришини таъкидлайди. Муаллифлар узоқ вақт ўпка артерия гипертензияси бўлган беморларда доплерэхокардиография усули билан юрак ўнг қоринча гипертрофиясини аниқланишидан далолат берадилар.

Тадқиқотларда [5] СОЎК ва артериал гипертензия бўлган беморларда юрак чап қоринчаси гипертрофик ремоделланиши туридан – нормал (19.6% бемор), ремоделланиш концентрик турида (34.2%

бемор) ташхисланган. Клиникада гипоксемия (SaO₂<87%) даврида эндотелиал дисфункция кучайиб, юрак ўнг ва чап қоринчалари гипертрофияси ортган, гипоксемия (SaO₂ >88%) кузатилмаган беморлар қоринчаларида гипертрофия кам даражалари (p>0,05) тахлил қилинган.

Bates D.O. [17] юрак ўнг қоринчаси ремоделланиши бўлган беморларда қон айланиши деконпенсацияси даврида SM_{NO} 5,3% камайиб, шу тариқа ЎАГ ва юрак ўнг қоринчаси етишмовчилиги ва қон иувчанлиги кучайишини қайд этганлар.

Изланувчилар [24] СОЎК бўлган беморларда, эмфизема даражаси ва ЮЎҚ массаси ўртасида корреляция боғлиқликини аниқламаганлар. Шунингдек, юрак қоринчалари систолада қисқариши ва дақиқада қон хажми кўрсаткичлари билан корреляцияланмаганлигини таъкидлайдилар. Яъни дақиқада қон хажми юракнинг қисқариш функциясини баҳоловчи омил бўлмаслиги ҳақидаги нуқтаи назарни қувватлайдилар. Юракнинг кучли ўзгаришларида ҳам юрак отиши кўрсаткичи бемор тинч вақтида нормал бўлиши мумкин. Шуларга қарамасдан, кўп изланувчилар дақиқада қон хажми ва юрак уриш хажми вентиляция ва гемодинамика ўзгаришлари кучайгани сари пасайиб боришини тасдиқлайдилар. Ўпка артерия гипертензиясида унинг констрикцияси босимнинг оз ўзгаришларига ҳам кучайиб, ЮЎҚ уриш хажмини пасайтиради. Юрак чап қоринчаси эса, катта қон айланишда кучли босим ортишига қарамасдан, уриш хажмини бир маромда ушлаб туриши билан юрак ўнг қоринчасидан фарқланади.

Бронхлар обструкцияси кучайган ва ўпка артерия гипертензияси бўлган беморларда, диастола босим охири бир неча бор ортганда, юрак ўнг қоринчаси етишмовчилигининг эрта ўзгарувчи кўрсаткичларини белгилайди. Баъзи муаллифлар маълумотларига қараганда, ўпка артерияси босими билан юрак ўнг қоринчаси отиш фракцияси орасида тесқари корреляция боғлиқлиги бор [19,32].

Клиник тадқиқотларда беморларда сурункали обструктив ўпка касаллигининг оғирлик даражаси ортиши, хуруж қайталанишлари ва прогнозланиши мезонлари баҳоланган. Бунда жисмоний ҳаракатлардан юрак ўнг қоринчаси отилиш фракцияси пасайиши аниқланиб, соғлом кишиларда бу кўрсаткич ортиши ва юрак ўнг қоринчаси отилиш фракциясининг жавоб реакцияси орқали яширин ЮЎҚ етишмовчилигини аниқлаш мумкинлиги маълумоти тасдиқланади [4,28].

Бошқа текширувчилар [7], сурункали обструктив ўпка касалликларида нафас чиқариш вақтида ЮЎҚ отилиш фракцияси нисбатан пастлигини, нафас олиш цикли вақтида, юрак ўнг қоринчасига веноз қон тушиши ўзгариши билан тушунтирадилар.

Юрак ўнг қоринчаси отилиш фракцияси пасайиши сурункали обструктив ўпка касаллиги ва бронхиал астмали беморларда қон айланиши



декомпенсация сининг клиник симптомларисиз аниқланиб, бундай юрак дақиқада қон хажми нормал бўлганлиги кузатилган.

Кўп муаллифларнинг хисоблашларича, сурункали обструктив ўпка касаллиги ва бронхиал астма оғир даражали беморларда юрак ўнг бўлма ва ўнг қоринчаси гипертрофияси ўпка артерия гипертензияси ва хаёт сифати даражаси билан корреляцияланмаслигига сабаб, ўпка артерия гипертензияси жуда юқори бўлмай, ўпка артерияси систолик босими 60 mmHg ортмайди.

Текширишларда аниқланишича [16], бронхиал астма нафас етишмовчилиги бўлган беморлар ўпка артерия гипертензияси кам миқдор кўтариледи, шунингдек тобора авжланиши жуда

секин кечади. Муаллифлар таъкидлашларича, йил давомида ўпка артериясида босим 3–5 мм см. уст. гача кўтариледи. Бирламчи ўпка артерия гипертензиясида эса, масалан: ўпка артерияси тромбоземболияси, окклюзия вақтида ўпка артериясида босим жуда ортади.

Хулосада таъкидлаш керак-ки, нафас аъзолари касалликларидан СОЎК ва бронхиал астма касалликларидан, сурункали шамоллашга тизимли адаптация жавоб реакцияси сифатидаги патогенетик механизмлардан: эндотелий дисфункцияси ва гемодинамика ўзгаришилари, кардиоваскуляр патология юрак ўнг қоринча ремоделланиши ривожланишига туртки беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Бримкулов Н.Н. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на первичном уровне обучения как этапа внедрения стратегии PAL ВОЗ / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников, Л.Н. Эреджепова // Респираторная медицина. – 2007. № 1. С. 16–20.
2. Вермель А.Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и её перспективы // Клиническая медицина. – 2007. № 1. С. 8–15.
3. Визель А.А. Гильманов А.А., Самарханова А.Э. и др. К вопросу о современной комбинированной терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы // Казанский мед. журнал. – 2005. – Т. 86. № 5. С. 361–363.
4. Викторова И.А., Трухан Д.И. Пульмонология: современные аспекты диагностики и лечения // Ростов-на-Дону: Феникс. – 2007. – 224 с.
5. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. – 2006. № 5. – С. 31–34.
6. Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Терапевтический архив. – 2005. – № 3. С. 87–93.
7. Карташов В.Т. Методические подходы к контролю качества диагностических исследований // Здоровоохранение – ж. РГБ. 2006. – № 5. – С. 27–36.
8. Наливайко Оксана. Функциональные особенности легочной и системной сосудистой реактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией // Автореферат д.м.н. – Румыния, 2007. – 32 с.
9. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
10. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 518 с.
11. Разумов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких (аналитический обзор) // Медицина труда и промыш. экологии. – М., 2007. № 4. С. 31–38.
12. Сабиров И.С., Миррахимов Э.М. Состояние правого и левого желудочков сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными гипоксической легочной гипертензией // Кардиология. – М., 2005. № 9. С. 90–93.
13. Струтынский А.В., Мошкова Н.К., Глазунов А.Б., Рейснер А.А. и др. Особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких с хроническим легочным сердцем // Терапевтический архив. – 2010. № 9. – С. 45–49.
14. Шустов С.Б., Харитонов М.А., Сорокина Ю.С., Дергачева Е.А. Сравнительная характеристика доплерографических исследований в оценке диастолической функции у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 2008. № 2. С. 20–24.
15. Agusti A.G.N., Neff T.A. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease // Proc. American Thorax Society. – 2006. – Vol. 3. № 6. – P. 478–481.
16. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study / M.R. Partridge, T. van der Molen, S.E. Myrseth, W.W. Busse // BMC Pulmonary Med. – 2006. № 6. – P. 13.
17. Bates D.O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability // Cardiovasc. Res. – 2010. – Vol. 87. – P. 262–271.
18. Belhaj A, Dewachter L, Kerbaul F. et al., Brimioulle S, Dewachter C, Naeije R, Rondelet B. Heme oxygenase – 1 and inflammation in experimental right ventricular failure on prolonged



- overcirculation-induced pulmonary hypertension. –2013. –Vol.8 (7). –P.e 69470. doi:10.1371.
19. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD // *Thorax*. –2006. –Vol.61. – P.17–22.
 20. Cazzola M., Matera M., Donner C. Inhaled adrenoceptor agonists cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease // *Drugs*. – 2005. –Vol. 65. –P.1595–1610.
 21. Cullere X, Shaw SK, Andersson L, Hirahashi J, Lusciuskas FW, Mayadas TN. Regulation of vascular endothelial barrier function by Epac, a cAMP-activated exchange factor for Rap GTPase // *Blood*. –2005. –Vol.105. – P.1950–1955.
 22. de Vroomen M, Cardozo RHL, Steendijk P, van Bel F, Baan J. Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* –2005. –Vol. 278(1). – P. H100–H105.
 23. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma / C. Pepe, S. Foley, J. Shannon et al // *J. Allergy Clin. Immunol.* –2005. –Vol.116. – P. 544–549.
 24. Ernande L, Cottin V, Leroux PY, Girend N, Huez S, Mulliez A, Bergerot C, et al. Right isovolumic contraction velocity predicts survival in pulmonary hypertension // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* –2013. –Vol. 26(3). – P.297–306.
 25. ESH-ESC Guidelines committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertens.* 2007. –Vol.27. – P.1105–1187.
 26. Jason T. Rasmussen, Thenappan Thenappan, David G. Benditt, E. Kenneth Weir, and Marc R. Pritzker. Is cardiac resynchronization therapy for right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension of benefit? // *Pulmonary Circulation*. –2014. –Vol.4 (4). –P.552–559.
 27. Missant C, Rex S, Segers P, Wouters PF. Levosimendan improves right ventriculo vascular coupling in a porcine model of right ventricular dysfunction // *Crit. Care. Med.* –2007. –Vol. 35(3). – P.707–715.
 28. Reeves JT, Groves BM, Turkevich D, Morrison DA, Trapp JA. Right ventricular function in pulmonary hypertension. (In: Weir EK and Reeves JT, eds.) // *Pulmonary vascular physiology and physiopathology*. New York: Dekker, 2004. –P.325–351.
 29. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass // *Circulation*. –2013. –Vol. 127. – P.1503–1511.
 30. Sukriti Sukriti, Mohammad Tauseef, Pascal Yazbeck and Dolly Mehta. Mechanisms regulating endothelial permeability // *Pulmonary Circulation*. –2014. –Vol.4 (4). –P.535–551.
 31. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia // *Chest*. –2005. –Vol. 127. –P.1898–1903. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale // *Chron. Respir. Dis.* –2009. –Vol. 6(3). –P.177–85.
 32. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale // *Chron. Respir. Dis.* –2009. –Vol. 6(3). –P.177–85.



ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА (PAI 1) В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ХАСАНОВА Н.А., НУРИЛЛАЕВА Н.М.

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

ЮРАК ҚОН ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОРИ ИНГИБИТОРИ (PAI 1)НИНГ АХАМИЯТИ

Хасанова Н.А., Нуриллаева Н.М.

Тошкент тиббиёт академияси, Тошкент, Ўзбекистон

Юрак қон-томир патологиялари орасида муайян беморда, унинг наслий мойиллигидан келиб чиққан холда юрак ишемик касаллиги ва унинг асоратларини даволаш ва профилактикасига таққослама ёндашув долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Ушбу доирада ўтказилган текширувлар касалликнинг генетик ривожланиш ҳавфи, унинг кечишини аниқ ва ишончли прогнозлаш имкониятини беради. PAI-1 генининг полиморфизмини текширишга одатий қабул қилинган кўрсаткичлар бўлиб қуйидагилар ҳисобланади: миокард инфаркти, миокард инфарктининг оилавий тарихи, юрак/артерия коронар касаллиги, семизлик ва бошқалар. Текшируларнинг катта қисми, PAI-1 юрак қон томир касалликларига мойилликни олдиндан аниқлашда муҳим аҳамиятга эга эканлигини исбот қилади. PAI-1 фибринолизни назоратида муҳим аҳамиятга эга бўлиш билан бирга, плазмада плазминогенни фаоллаштиришга нисбатан умумий ингибирлаш фаолиятини 60% гача таъминлайди. PAI-1 тромботик асоратларни юқори ҳавфи билан боғлиқ.

Ушбу йўналишдаги текширувлар давомида I тип плазминоген активатори ингибитори (PAI-1)нинг тарқалганлиги ўрганилди. Бизнинг беморлар гуруҳимизда PAI-1 генининг қуйидаги G5/G4 полиморфизмининг аллел ва генотиплари учраш частотаси аниқланди: 5G/5G асосий ва назорат гуруҳида – 39,4% ва 37,5% ($\chi^2=0,189$); 5G/4G – 39,4% ва 55% ($\chi^2=0,547$); 4G/4G 21,2% ва 7,5% ($\chi^2=0,395$) $p=0,2874$. Ушбу текширув хозирги кунда давом эттирилмоқда.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, плазминоген активатори ингибитори PAI 1, тарқалганлик, тромбоз

SUMMARY

THE VALUE OF PLASMINOGEN ACTIVATION INHIBITOR (PAI 1) IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES.

Khasanova N.A., Nurillaeva N.M.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

A differentiated approach to the prevention and treatment of coronary heart disease and its complications, depending on the genetic predisposition of a particular patient, remains an urgent problem among cardiovascular pathologies. Conducted in this framework, studies allow more accurate and reliable assessment of the genetic risk of disease and predict its course. Commonly accepted indications for the analysis of polymorphisms of the PAI 1 gene are: myocardial infarction, family history of myocardial infarction, coronary artery / heart disease, obesity, and others. A large number of studies have proven that PAI-1 plays an important role in determining the location of cardiovascular diseases. PAI – 1 provides up to 60% of the total inhibitory activity against plasminogen activator in plasma, playing an important role in the regulation of fibrinolysis. PAI – 1 is associated with an increased risk of thrombotic complications.

In continuation of research in this area, the prevalence of plasminogen activator type I inhibitor (PAI-1) was studied. The following frequencies of alleles and genotypes of the G5 / G4 polymorphism of the PAI gene were found in our group of patients: 5G / 5G in the main and control groups – 39.4% and 37.5% ($\chi^2=0.189$); 5G / 4G – 39.4% and 55% ($\chi^2=0.547$); 4G / 4G 21.2% and 7.5% ($\chi^2=0.395$), $p=0.2874$. Research is continued today.

Key words: coronary heart disease, plasminogen activation inhibitor PAI 1, prevalence, thrombosis

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА (PAI 1) В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**Хасанова Н.А., Нуриллаева Н.М.***Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан*

Дифференцированный подход к профилактике и лечению ишемической болезни сердца и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента остается актуальной проблемой среди сердечно-сосудистых патологий. Проводимые в этих рамках исследования позволяют точнее и надежнее оценивать генетический риск развития заболевания и прогнозировать его течение. Общепринятыми показаниями к анализу полиморфизма гена PAI-1 являются: инфаркт миокарда, семейная история инфаркта миокарда, коронарная болезнь артерий/сердца, ожирение и другие. Большое количество исследований доказали, что PAI-1 играет важную роль в предопределении расположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме, играя важную роль в регуляции фибринолиза. PAI-1 ассоциирован с повышенным риском тромботических осложнений.

В продолжении исследований в данном направлении была изучена распространенность ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1). Обнаружены следующие частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G5/G4 гена PAI в группе наших пациентов: 5G/5G в основной и контрольной группе – 39,4% и 37,5% ($\chi^2=0,189$); 5G/4G – 39,4% и 55% ($\chi^2=0,547$); 4G/4G 21,2% и 7,5% ($\chi^2=0,395$) $p=0,2874$. Исследования на сегодняшний день продолжаются.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ингибитор активации плазминогена PAI 1, распространенность, тромбоз

Тестирование генов предрасположенности позволяет, прежде всего, формировать группы лиц высокого сердечно-сосудистого риска с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение степени данного риска под контролем врача. Выявление генетической предрасположенности к какому-либо заболеванию может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать его развитие или отодвигать сроки манифестации [1].

Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента. Подобные исследования позволяют точнее и надежнее оценивать генетический риск развития заболевания и прогнозировать его течение [2]. Общепринятыми показаниями к анализу данного полиморфизма являются: тромбоз портальной вены, тромбоз внутренних органов, инфаркт миокарда, семейная история инфаркта миокарда, коронарная болезнь артерий/сердца, ожирение.

Одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови является PAI – 1 [3]. Это многофункциональный белок, фермент острой фазы, относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз или сериновSERPIN (serineproteaseinhibitors), экспрессируется в большей степени висцеральными, чем подкожными адипоцитами. Этот белок один из основных компо-

нентов тромболитической плазминоген-плазминовой системы, он ингибирует тканевую и урокиназный активаторы плазминогена [4].

Соответственно, PAI-1 играет важную роль в предопределении расположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Уровень PAI-1 повышается при сосудистом воспалении и атеросклерозе [5]. PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме, играя важную роль в регуляции фибринолиза. Нарушение фибринолиза из-за высокой активности PAI-1 ассоциировано с повышенным риском тромботических осложнений. Гипер-экспрессия PAI-1 может также способствовать образованию фиброзных бляшек, ингибируя клеточную адгезию и миграцию [6].

Повышение уровня PAI-1 связано с увеличением риска тромбозов [7]. Высокий уровень PAI-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС). Ряд проспективных исследований выявил связь между повышенным уровнем PAI-1 и риском развития атеросклероза и тромбоза, особенно коронарного, а также он ассоциируется с более тяжелым течением ИБС [8, 9]. Механизм такого повышения до настоящего времени не ясен. Одна из возможных гипотез, объясняющих это состояние – его генетическая предрасположенность. Известно, что уровень транскрипции мРНК гена PAI-1 коррелирует с определенным аллельным вариантом этого гена [10]. Именно это и позволяет считать ген PAI-1 одним из возможных генов-кандидатов, определяющих наследственную предрасположенность к ИБС [11].



В гене SERPIN1, кодирующем PAI-1, идентифицированы: инсерция/делеция гуанозина в позиции –675 (4G/5G, rs1799889), –844GA (rs2227631), с.43GA (rs6092) и p.117V (rs6090), которые изменяют концентрацию PAI-1 в плазме крови [5]. Наиболее изученным из полиморфных маркеров гена PAI-1 является клинически значимый полиморфизм SERPIN1 –675 4G/5G в промоторной области гена SERPIN1. Он играет важную роль в регуляции экспрессии PAI-1 и увеличивает риск ИМ. Повышение уровня PAI-1 в плазме специфично для пациентов с генотипом 4G/4G [5]. Полиморфизм гена SERPIN1 4G/5G изучен у 156 пациентов с острым ИМ, 111 пациентов со стабильной ИБС и жизнеугрожающим стенозом коронарных артерий, а также у 281 здорового донора крови [6].

В 1995 году впервые была опубликована работа об ассоциации аллеля 4G гена PAI-1 с более высоким риском ИМ у 100 молодых мужчин (35–45 лет) из шведской популяции [12,13]. Эти данные подтверждались рядом исследований, чаще всего на небольших группах больных [13]. Люди, гомозиготные по 4G аллелю, обладают более высоким уровнем PAI-1 в плазме, а гомозиготные по 5G аллелю – более низким. Механизм, лежащий в основе аллельных различий в уровне синтеза PAI-1, был установлен после того, как была выявлена способность обоих аллелей связываться с активатором транскрипции гена, тогда как аллель 5G также имеет сайт связывания с транскрипционным репрессором [14]. Отсутствие действия репрессора и обеспечивает более высокий уровень транскрипции гена PAI-1 с аллелем 4G. Влияние 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 на риск развития ИМ до сих пор точно не установлено. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что генотип 4G/4G обуславливает повышенный риск ИМ [15], но в последнее время имеются сообщения, что этот генотип является нейтральным [16].

Ген PAI-1 4G/5G является ингибитором активатора плазминогена 1 типа и компонентом фибринолитической системы крови, играет важную роль в стабилизации фибрина, remodelировании сосудов, клеточной миграции. Он связывается с тканевым активатором плазминогена и ингибирует активность плазминогена, что снижает фибринолиз. Повышение ингибитора активатора плазминогена увеличивает риск коронарного синдрома и инфаркта миокарда. У мужчин в 5 раз повышается риск коронарного тромбоза при патологии коронарных сосудов с развитием внезапной смерти [17].

Гомозиготный вариант 4G полиморфизма –675 4G/5G – является фактором риска развития тромбозов и инфаркта миокарда. Распространенность гомозиготной формы данного варианта в европеоидных популяциях составляет 5–8%. Ген

PAI-1 отличается от всех известных генов человека максимальной реакцией на стрессовые воздействия. По данным российских исследователей (Ст.-Петербург) риск развития церебральных тромбозов возрастал у лиц с семейной историей сердечно-сосудистых заболеваний при наличии 4G аллеля в 6 раз [18]. Вариант 4G приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному уровню PAI-1 в крови. Следовательно, тромболитическая система заторможена и риск тромбообразования возрастает.

По данным, полученным разными исследователями, уровень PAI-1 примерно на 25% выше у носителей генотипа 4G/4G по сравнению с носителями генотипа 5G/5G [19]. Показано, что, по сравнению с носителями аллеля 5G, у носителей аллеля 4G выше концентрация PAI-1 и риск тромбозов. У носителей аллеля 4G как в гетеро- так и в гомозиготном состоянии отмечается и более высокий уровень PAI-1 плазмы [20], и больший риск развития острых коронарных синдромов [21]. Найдена взаимосвязь 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 с ИМ, инсультом и другими тромботическими заболеваниями [22, 23].

В исследовании больших выборок населения (357 пациентов и 281 здоровых доноров) было установлено, что вариант 4G/4G повышает риск развития тромбозов в среднем в 1,7 раза. Вариант 4G был ассоциирован с повышенным риском инфаркта миокарда. При наличии варианта 4G в PAI-1 и L33P в гене ITGB3 среднестатистический риск развития ИМ повышался в 4,5 раза, у мужчин риск повышался в 6 раз при наличии этих двух вариантов. Исследование 1179 здоровых доноров и их близких родственников показало: вариант 4G ассоциирован с наличием семейной истории коронарной болезни артерий и/или сердца. В этом исследовании большой выборки населения среднестатистическое повышение риска при наличии гомозигот составило 1,6 раза. Варианты полиморфизма 4G/5G особенно заметно коррелируют со средними уровнями PAI-1 в крови при наличии ожирения. Было высказано предположение, что влияние варианта 4G связано скорее с центральным, а не с периферальным ожирением. Так как пациенты с центральным ожирением в особенности подвержены риску кардиоваскулярных заболеваний, влияние полиморфизма на уровень PAI-1 крови может приводить к дополнительному увеличению риска.

Частота генотипа 4G/4G была значительно выше в группе ИМ по сравнению с группой ИБС, но не отличалась от контрольной группы здоровых доноров. Данный генотип оказался единственным независимым фактором риска ИМ в этом исследовании. Авторы объясняют выявленную ассоциацию

цию тем, что PAI-1 связан с несколькими компонентами атеротром-ботического процесса, включая тромбоциты и эндотелиальные клетки.

PAI-1, секретированный активированными тромбоцитами и эндотелиальными клетками, считается основным фактором, определяющим устойчивость к тромболизису, а избыточная экспрессия PAI-1 может играть роль в развитии ИМ, нарушая тромболизис [6]. Кроме того, у носителей аллеля 4G повышенная активность PAI-1 приводит к более высокой распространенности рецидива ИМ [24]. Установлена ассоциация между генотипом SERPIN1 4G/4G, высоким плазматическим уровнем PAI-1 и ишемическим стенозом у пациентов с тяжелым атероматозом [25].

В литературе есть сведения о связи этого полиморфизма с семейным анамнезом ИБС [26], а в российской популяции генотип 4G/4G является независимым ФП ее развития в раннем возрасте (до 55 лет). В некоторых работах обнаруживается значительное увеличение частоты аллеля 4G у больных ИМ в возрасте до 45 лет [14], однако данный эффект не удалось воспроизвести в российской популяции [27]. Также связь с ИМ не была подтверждена в исследованиях ECTIM [28] и SHEEP [29]. Выявлено преобладание сочетания неблагоприятных генотипов гена PAI у больных с АГ в Республике Мордовия мокшанской и эрзянской национальностей мужского пола [30].

У лиц-носителей гомозиготной формы 4G/4G-мутации отмечается повышение количества и функциональной активности тромбоцитов, а также снижение фибринолитической активности крови (Marin F., 1999). Роль носительства гетерозиготной мутации в патогенезе тромбоэмболических осложнений не подтверждена. По данным P.G. Wiklundetal (2005), у обладателей генотипа 4G/4G относительный риск инсульта был 1,87 (95% доверительный интервал 1,12–3,15) в одной обследованной популяции и 1,56 (95% доверительный интервал 1,12–2,16) в другой. В метаанализе X.Xuetal (2008) показано, что среди населения Китая носительство гомозиготного полиморфизма 4G/4G увеличивало относительный риск инсульта в 1,79 раза (95% доверительный интервал 1,20–2,67).

Генотип 4G/4G достоверно приводит к повышению уровня PAI-1 в крови. В то же время сочетание аллельного варианта 4G гена PAI-1 и повышенные концентрации в плазме белка PAI-1 более 37,1 нг/мл является диагностически значимым маркером состояния гипофибринолиза и высокого риска тромбообразования, что впервые было показано на пациентах, перенесших тромбозы, жителях г. Новосибирска и области [31].

При исследовании полиморфных аллелей 4G/5G гена PAI-1 показано, что генотип

4G/4G может являться предрасполагающим к возникновению ИМ, а 5G/5G – протекторным [18].

Среди пациентов с ИМ риск окклюзии коронарной артерии у носителей генотипа 4G/5G увеличен в 1,6 раза. Это означает, что генотип 4G/5G можно использовать в качестве индивидуального биомаркера усиленного фибринолиза у пациентов с ИМ [5]. PAI-1 является ферментом острой фазы; его активность зависит от стимуляции воспалительного фактора. До настоящего времени точное влияние полиморфизма PAI-1 (rs1799889)–675 4G/5G на риск тромбоза не было четко определено. Некоторые исследования продемонстрировали связь генотипа PAI-1 4G/4G с ИМ [12, 14], в то время как предыдущие исследования не подтвердили влияние генотипа PAI-1 на тромболизис во время ИМ [32, 25, 24].

В некоторых научных исследованиях обнаружено, что PAI-1 секретруется эндотелиальными клетками, накапливается и высвобождается из тромбоцитов во время активации. PAI-1 подавляет процесс фибринолиза, поскольку он останавливает превращение плазминогена в плазмин, регулируемое как активаторами плазминогена (тканевым активатором плазминогена), так и урокиназой [33].

PAI-1 также связан с сосудистым воспалением, атеросклерозом и метаболическим синдромом, поскольку его уровни в этих условиях повышены [34]. Повышенная активность PAI-1 была обнаружена при атеросклерозе, особенно у людей, страдающих ожирением и сахарным диабетом II типа. Установлено, что уровни PAI-1 повышены в клетках CD 34+ человека у пациентов с диабетом с микрососудистыми осложнениями по сравнению с недиабетическими контролями соответствующего возраста. Более того, было обнаружено, что повышенные уровни PAI-1 связаны с повышенным висцеральным ожирением, так как PAI-1 вырабатывается эктопическими жировыми отложениями [35]. При воспалении повышение активности PAI-1 приводит к изменению активности цитокинов (IL–8 и лейкотриена В4) и миграции моноцитов [34]. Однако, только при редких генетических нарушениях с отсутствием активности PAI-1 были отмечены длительные геморрагические осложнения [36]. Кроме того, было показано, что уровень PAI-1 в плазме коррелирует с гиперинсулинемией и/или резистентностью к инсулину, так что повышенные уровни PAI-1 в плазме теперь рассматриваются как одна из особенностей синдрома инсулино-резистентности [37].

В продолжении исследований в данном направлении нами на сегодняшний день изучена распространенность ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1), ассоциирующегося с более тяжелым течением ИБС. Были получены сле-



дующие частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма G5/G4 гена PAI в группе наших пациентов: 5G/5G в основной и контрольной группе – 39,4% и 37,5% ($\chi^2=0,189$); 5G/4G – 39,4% и 55% ($\chi^2=0,547$); 4G/4G 21,2% и 7,5% ($\chi^2=0,395$) $p=0,2874$.

В группе больных ИБС инсерционно-делеционный полиморфизм 5G/4G в промоторном регионе гена PAI-1 находится в гомозиготном состоянии у 39,4% ($\chi^2=0,55$; $p=0,3$). При сравнении групп доля гомозиготного варианта 4G/4G в группе пациентов, имеющих ИБС, составила 21,2%, что статистически значимо выше встречаемости данного генотипа в группе здоровых доноров 7,5% ($\chi^2=0,39$, $p=0,3$; $\chi^2=0,74$; $p=0,2$). В популяционной группе встречаемость варианта 5G гомозиготном состоянии встречается чаще 37,5% ($\chi^2=0,8$; $p=0,2$) в сравнении с генотипом 4G/4G.

Вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что наблюдаемое распределение генотипов данного полиморфизма соответствует теоретическому и имеет достаточно высокий уровень h_{obs} и h_{exp} (наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности) при равновесии Харди-Вайнберга ($p>0,05$). Отмечены различия между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности. Относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой (D) рассчитывали по формуле: $D=(h_{obs}-h_{exp})/h_{exp}$, где h_{obs} и h_{exp} – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность, соответственно.

В популяционной выборке различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности D оказался положительным, т.е. находится >0 . В группе контроля ожидаемая частота находится близко к показателю 0,5 (45,5%), что свидетельствует о достаточном высоком

уровне гетерозиготности данного маркера в популяции. Высокая частота гетерозигот в исследованных группах, вероятно является следствием высокой приспособленности данного генотипа в популяции.

Различие аллелей и генотипов полиморфного маркера полиморфизма гена PAI G4/G5 в основной и контрольной группах нашего исследования показали следующее. В группе больных частота неблагоприятного генотипа 4G/4G значительно увеличивалась (21,2%) по сравнению с контрольной группой (7,5%) на 13,7%. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ИБС при наличии данного генотипа увеличивается более чем в 3,3 раза ($\chi^2=2,9$; $P=0,08$; $OR=3,3$; 95%CI 0,7848–14,05). Данный факт может свидетельствовать о значимости гомозиготного 4G/4G генотипа полиморфизма гена PAI в развитии ИБС.

Изучение ассоциации полиморфизмов указанных генов с развитием и течением вышеуказанной патологии при наличии определенных модифицируемых ФР, позволит оценить риск развития угрожающих жизни состояний, а также правильно определить способы их лечения, профилактики и возможности применения тех или иных лекарственных препаратов.

Ассоциативные исследования часто не могут исключить возможность того, что тестируемые полиморфизмы/гаплотипы находятся в неравновесном сцеплении с еще неидентифицированным полиморфным сайтом/геном предрасположенности, ответственным за наблюдаемые ассоциации. Поэтому, необходимо продолжать работу по изучению комплексных физиологических и молекулярных механизмов, приводящих к развитию ССЗ. Это позволит оптимизировать терапевтический выбор и идентифицировать новые лекарственные мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д.Л. Стрекалов. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний//Учебное пособие. – СПб.– 2004.–20 с.
2. Бровкин А.Н. Генетические факторы при сердечно-сосудистых заболеваниях: идентификация генов кандидатов и фармакогенетика терапии бетаксололом//Дисс. канд. биол. наук.– Москва.– 2010. 120 с.
3. Saksela O. Rifkin D.B. Cell-associated plasminogen activator: regulation and physiological function. //Annu Rev Cell Biol 4.– 19989. – P.93–126]
4. A.T. Askari, A.M. Lincoff. Antithrombotic Drug Therapy in Cardiovascular Disease// Springer Science & Business Media.–2010. – P.475
5. Parpugga TK, Tatarunas V, Skipskis V et al.. Plasminogen activator inhibitor–1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a metaanalysis// Int J. ClinExp Med.– 7(10).–2015. – P. 3777–3788]
6. Onalan O. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease // J. thromb. thrombolysis.–2008. –Vol.26. №3. – P. 211–217
7. Schneiderman J., Sawdey M.S., Keeton M.R. et al. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. –1992.. –Vol. 89. № 15. –P.6998–7002



8. Tsai A. W., Cushman M., Rosamond W. D., Heckbert S. R., Tracy R. P., Aleksic N., Folsom A. R. Coagulation factors, mftammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE) // *Amer. J. Med.* 2002. Vol. 113 (8). P. 689–690;
9. Meade T. W., Ruddock V., Stirling Y., Chakrabarti R., Miller G. J. Fibrinolytic activity, clotting factors, and Long-term incidence of ischaemic heart disease in the Nortwick Park Heart Study // *Lancet.* 1993. Vol. 342 (8879). P. 73–81
10. Веропотвелян Н.. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.*–2014. №1. С. 64–72
11. Бабаев А.М., Зульфугарова Д.Б. Особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с различными генотипами гена PAI-1 // *Казанский медицинский журнал.*–2017. №98/2. С.199–203
12. N.Ossei-Gerning, M.W.Manfield, M.H.Stikland et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography // *Atherosclerosis, Thrombosis and vascular Biology.*–1997. V17:P33–37
13. Mikkelsen, M. Perola, U. Wartiovaara et al. Plasminogen activator Inhibitor-1 (PAI-1) polymorphism // *Coronary Thrombosis, and Myocardial Infarction in Middleaged Finnish Men who died suddenly.* *Tromb Hemost.*–2000. V84. P 78–82
14. P. Eriksson, B. Kallin, F. van 'tHooft et al. Allelespecific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*–1995.. –Vol.92. №6. –P.1851–1855
15. Boekholdt S.M., Bijsterveld N.R. et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review // *Circulation.*–2001. N104(25). –P.3063–8
16. Junker R., Heinrich J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G-polymorphism and factor VQ506 mutation are not associated with myocardial infarction in young men // *Blood Coagul Fibrinolysis.* N 9(7). –P.597–602
17. Кравчук Н.А. Содержание в сыворотке крови ингибитора активатора плазминогена-1 у больных сахарным диабетом 2 типа // *Вестник Харьковского национального университета.*–2006. С.163
18. Овсянникова А.Н. с соавт.. Анализ полиморфизма генов системы гемо-стаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста // *Современные проблемы науки и образования.*–2014. №5. С.5–10]
19. Lane D.A., Grant P.J., Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // *Blood.* 2000. V. 95. P. 1517–1532.
20. Iwai N., Shimoike H., Nakamura Y. et al. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes. *Atherosclerosis.* 1998; 136 (1): 109114. DOI: 10.1016/S0021–9150(97)00191–3
21. Iacoviello L., Burzotta F., Di Castelnuovo A. et al. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis // *Tromb. Hemost.* 1998; 80: 1029–1030
22. van Goor M.L., Garcia E.G., Leebeek F., Brouwers G.J., Koudstaal P., Dippel D. // *Thromb. Haemost.*– 2005. №93.–P.92–96
23. Айсина Р.Б. с соавт. Постгеномные исследования и технологии (Варфоломеева С.Д., ред.) // *Изд-во МГУ.*–Москва.–2011. – С. 530–564
24. Ploplis V.A.. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease // *Curr Drug Targets.*–2011.-Nov.–12(12). – P.1782–1789
25. Lima, L.M. et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease // *Arq. bras. cardiol.* – 2011. – Vol. 97, №6. – P. 462–389
26. Margaglione M. с соавт. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G > A20210 gene variant // *Ann Intern Med.*–1998. №129(2). – P.89–93
27. Самоходская Л.М. с соавт. Определение индивидуального генетического риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Методическое пособие по молекулярной генетике.*–М.: Издательство Московского Университета.– 2010. С. 32
28. Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. The ESTIM Study // *Article in Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology.*–American Heart Association.–1995.–14(9).–P.1412–9
29. Leander K et al. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to risk of non-fatal myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) // *Thromb Haemost.* 2003. Jun. №89(6).–P.1064–71
30. Семенова С. В. Генетические особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертензией в Республике Мордовия // *Автореф.*



- канд.мед.наук. – Нижний Новгород.– 2010. – P.28
31. Субботовская А. И. с соавт..Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена в оценке риска развития тромбозов различной локализации (пилотное исследование) // Российский кардиологический журнал.– 2015.–10 (126).–P.50–53
 32. Agirbasli M. et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease // Eur. j. cardiovasc. prev. rehabil. 2011. – Vol. 18, №6. –P. 803–809
 33. Тульцева С.Н.. Эндотелиальные регуляторы фибринолиза у больных с тромбозом вен сетчатки //Офтальмологические ведомости.–2009. Том 2. №1. С.5–12
 34. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84, N 4. – P. 1381–1478
 35. Skurk T., Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor–1 // International Journal of Obesity. – 2004 Nov. – Vol. 28, №11. – P. 1357–1364
 36. Cigolini M., Tonoli M., Borgato L. et al. Expression of plasminogen activator inhibitor–1 in human adipose tissue: a role for TNF-alpha? // Atherosclerosis. – 1999 Mar. –Vol.143, №1. – P.81–90
 37. Pandolfi A., Cetrullo D. et al. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Is Increased in the Arterial Wall of Type II Diabetic // ArteriosclerThrombVasc Biol. 2001;21:1378–1382.



O'TKIR MIOKARD INFARKTI DAVOSINI OPTIMALLASHTIRISH

PO'LATOVA SH.X., AXMEDOV L.A.

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, Uzbekistan

HULOSA

O'TKIR MIOKARD INFARKTI DAVOSINI OPTIMALLASHTIRISH

Po'latova Sh.X., Axmedov L.A.

Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, Uzbekistan

Trombolitik (fibrinolitik) terapiyaning klinik amaliyotiga kiritilishi miyokard infarktidan keyingi birinchi oyda bemorlarda o'lim ko'rsatkichining 17–18% dan 5–8% gacha pasayishiga olib kelganligi aytilmoqda. Ushbu terapiyaning turli jihatlarini ko'rib chiqiladi: yurak xurujining klinik ko'rinishining boshlanishidan trombolizning vaqti, koronar qon oqimini tiklashning alternativ usullari, ko'rsatmalar va kontrendikatsiyalar, asoratlar va yon ta'sirlar, shuningdek trombolizning samaradorligini baholash usullari. Fibrin-selektiv va fibrin-selektiv bo'lmagan dorilar haqida fikr beriladi. Har xil fibrinolitiklar tavsiflanadi: streptokinaza, alteplaza, tenekteplaza. Miyokard infarktining fibrinolitik terapiyasi bo'yicha katta randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar natijalari tahlil qilindi, fibrinolitiklarni asetilsalitsil kislotasi va heparinlar bilan birlashtirish orqali ularning samaradorligi va xavfsizligini oshirish imkoniyatlari muhokama qilindi.

Kalit so'zlar: miyokard infarkti, tromboliz, fibrinolitiklar, streptokinaza, alteplaza, tenekteplaza.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Pulatova SH.Kh., Axmedov L.A.

Bukhara Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

It is reported that the introduction of thrombolytic (fibrinolytic) therapy into clinical practice has led to a decrease in the mortality rate of patients in the first month of therapy: the timing of thrombolysis from the onset of clinical manifestations of myocardial infarction. Alternative methods of coronary blood flow restoration, indications and contraindications, complications and side effects, methods for assessing the effectiveness of thrombolysis. Given the idea of fibrin-selective drugs. Various fibrinolytics of streptokinase, alteplaza, tenecteplaza are described, analyzes the results of large randomized clinical trials on fibrinolytic therapy of myocardial infarction; discusses the possibilities of increasing the efficiency and safety of fibrinolytics by combing them with acetylsalicylic acid and heparins.

Key words: myocardial infarction, thrombolysis, fibrinolytic, streptokinase, alteplaza, tenecteplaza.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Пулатова Ш.Х., Ахмедов Л.А.

Бухарский государственный медицинский институт, г. Бухора, Узбекистан

Сообщается, что внедрение в клиническую практику тромболитической (фибринолитической) терапии привело к снижению летальности больных в первый месяц после инфаркта миокарда с 17–18% до 5–8%. Рассматриваются различные аспекты этой терапии: сроки тромболизиса от начала клинических проявлений инфаркта, альтернативные методы восстановления коронарного кровотока, показания и противопоказания, осложнения и побочные эффекты, способы оценки эффективности тромболизиса. Дано представление о фибрин-селективных и фибрин-неселективных препаратах. Описаны различные фибринолитики: стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза. Анализируются результаты крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных фибринолитической терапии инфаркта миокарда обсуждаются возможности повышения эффективности и безопасности фибринолитиков путем их комбинации с ацетилсалициловой кислотой и гепаринами.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболизис, фибринолитики, стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза.

Кo'pgina hollarda transmural (Q shaklidagi) miokard infarkti shikastlangan steatosklerotik blyashka [1] natijasida hosil bo'lgan intrakoronar tromboz natijasida rivojlanadi [5]. O'tkir miyokard infarkti bo'lgan bemorlarda trombolitik dorilar 50 yildan ortiq vaqt davomida ishlatilgan [2,3]; Bir necha

yillar davomida koronar qon oqimining favqulodda tiklanishi nekroz fokusining pasayishiga olib keladi, uning shakllanish jarayonini o'zgartiradi, ta'sirlangan miyokard funksiyasining yomonlashishini oldini oladi [4–6] Umuman olganda, trombolitik terapiyani klinik amaliyotga kiritilishi yurak xuruji bo'lgan bemorlarda 30



kunlik o'limning kamayishiga olib keldi. miyokardado 5–8% [7,8], «do fibrinolitik davrda» u 17–18% ga etdi, ammo shunisi aniqki, hozirgi vaqtda miyokard infarkti eng xavfli kasalliklardan biri bo'lib qolmoqda, kasallikning dastlabki soatlarida eng ko'p o'lim hollari qayd etilgan [9, 10]. bemorlar kasallikning birinchi soatida vafot etadilar, 38% – 4 soat ichida va 46% – birinchi 24 soat ichida [6,7].

Shuning uchun miyokard infarkti bilan og'rikan bemorni davolashning asosiy vazifalaridan biri koronar qon oqimini imkon qadar tez, to'liq va barqaror tiklashdir Tromboliz vaqtlari: Trombolitik terapiya miokard infarkti bilan og'rikan bemorlarning kasallikning boshlanishidan dastlabki 12 soat ichida prognozi va hayot sifatiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi va eng yaxshi natijalar qachon aniqlanadi. uni og'riq xuruji boshlanishining birinchi yoki ikkinchi soatida qo'llash [11, 12]. Tromboliz klinikaning paydo bo'lishidan oldin dastlabki 6 soat ichida zarurligi tan olingan va ko'pgina mamlakatlarda, shu jumladan AQShda uning davomiyligini 12 soatgacha uzaytirishga ruxsat berilgan. Bu tavsiyalar uchun GISSI-1 va LATE tadqiqotlarining natijalari, birinchi bo'lib miyokard infarkti bilan og'rikan bemorlarning prognozida yaxshilanish, kasallikning boshlanishidan 6–12 soat o'tgach, streptokinaza bilan davolandi [1,2], ikkinchisida esa alteplazadan foydalanib [4] shunga o'xshash natijalar olindi. Qon oqimini qayta tiklashning alternativ usullari O'tkir koronar sindromli va EKGda ST segmentining ko'tarilishi bilan og'rikan bemorlarda fibrinolitik davolanishga zamonaviy alternativa shoshilinch invaziv teri orqali aralashuvdir: koronar arteriyalarni balon bilan tiklash bilan koronar angiografiya va ularni stentlash. Shoshilinch koronar angioplastikaning trombolitik terapiyadan foydalanishning afzalliklari qayd etildi [15–17]. Bundan tashqari, tizimli tromboliz osonroq, arzonroq va arzonroqdir. Hatto AQShda ham shoshilinch plastik koronar tomirlarni 25% ixtisoslashgan shifoxonalarda olish mumkin [8].

Trombolitik terapiya ham kamchiliklarga ega. Miyokard infarkti bo'lgan bemorda har qanday trombolitikadan foydalangandan so'ng, yurak xuruji arteriyasida koronar qon oqimining tiklanishi darhol sodir bo'lmaydi, ammo o'rtacha 30–45 daqiqada amalga oshiriladi, ammo barcha bemorlarda reanalizatsiya amalga oshirilmaydi, lekin eng qulay sharoitlarda (erta tromboliziya, muvofiqlik) 60–80% holatlarda geparinlarni birgalikda yuborish), shundan 5–15% keyinchalik reoklokatsiyani boshdan kechiradilar [9]. Ko'rsatmalar va kontrendikatsiyalar: Trombolitik dorilarni tayinlash masalasi har bir holatda, bemorda o'ziga xos angina pektorisining ko'krak qafasidagi og'riq xurujiga uchraganida hal qilinishi kerak. Shu bilan birga, EKGda quyidagi o'zgarishlardan biri quyidagilardan iborat bo'lishi kerak: ST segmentining kamida 1 ga kamida bitta

bir tomonlama EKG olib borilishi yoki chap to'plam filialining birinchi blokini ro'yxatdan o'tkazish [10]. Miyokard infarkti bilan og'rikan bemorlarda EKGda bunday o'zgarishlar bo'lmaganda (boshqacha aytganda, ECKda ST segmentini ko'tarmasdan o'tkir koronar sindromda (O'KS)) trombolitik terapiya o'tkazilmaydi. TIMI tadqiqotida (Trombolizin miokard infarkti) IIIa, EKGda ST segmentini ko'tarmasdan O'KS bo'lgan bemorlarda alteplazni qabul qilish intrakoronar tromboz shakllanishining pasayishiga olib kelganligini ko'rsatdi [13,14], ST segmentida depressiya bo'lgan bemorlarda trombolizga oid barcha ma'lumotlarni o'rganish EKGda kasallikning 12 marta ko'payishini ko'rsatdi. terapiya mutlaq va nisbiy kontrendikatsiyalar mavjud bo'lganda amalga oshirilmaydi.

Mutlaq kontrendikatsiyalar: gemorragik insult, oldingi 6 oydagi ishemik insult, oldingi 3 haftada jarrohlik yoki jiddiy shikastlanish, oldingi oyda oshqozon-ichak traktidan qon ketish, anamnezda gemorragik diatez, aorta anevrizmasi. Nisbiy kontrendikatsiyalar: oldingi 6 oydagi vaqtinchalik miya qon-tomir shikastlanishi, antikoagulyantlar, uzoq muddatli reanimatsiya choralari, tuzatib bo'lmaydigan gipertenziya, jigarning jiddiy kasalliklari (jigarning dekompensatsiyalangan sirrozi, o'tkir gepatit, qattiq portal gipertenziya), oshqozon yarasi kasalligi [16, 9].

Yuqoridagilardan ko'rinib turibdiki, gemorragik asoratlarning yuqori ehtimoli bo'lgan hollarda gemorragik insult eng xavfli hisoblanadi. Tizimli tromboliz paytida gemorragik insultning eng katta xavfi 75 yoshdan oshganligi, ayollarda, tana massasi etishmovchiligi bo'lgan odamlarda, yuqori qon bosimi, serebrovaskulyar patologiyalar tarixi va Negroid irqi vakillari [3,4] tomonidan ko'rib chiqilgan. Trombolitik terapiya samaradorligi klinik ma'lumotlar, EKG va qon fermentlarining dinamikasi, angiografiya. Trombolitik terapiya samaradorligi klinik ma'lumotlarga, EKG va qon fermentlarining dinamikasiga va angiografiyaga ko'ra baholanadi. Samarali tromboliziya og'riqni engillashtirish, EKG va kardiospesifik fermentlarning tezkor dinamikasi, angiografiyaga ko'ra koronar arteriya lümenini tiklash bilan birga keladi. Ammo, hatto koronar qon oqimi to'liq tiklangan bo'lsa ham, mikrosirkulyatsiya har doim ham angiografik ravishda lezyon zonasida tiklanmaydi [7,8].

Trombolitiklarning asosiy guruhleri: Trombolitik (fibrinolitik) preparatlar plazminogen proteazini faollashtiradi, natijada u plazminaga – fibrinolizning asosiy bog'lanish tizimiga aylanadi. Plazmin karkastrom hosil qiluvchi fibrinni yo'q qilish qobiliyatiga ega. Barcha fibrinolitiklarni 2 guruhga bo'lish mumkin: fibrin-selektiv (fibringa xos) dorilar va fibrin-selektiv (fibringa xos). Fibrin-selektiv dorilar odatda samaraliroq bo'lib, ular buyurilganda, qonda plazminogen va fibrinogen darajasi fibrin-selektiv dorilarga nisbatan keskin kamayadi; Fibrin-selektiv

trombolitiklarning afzalliklari, shuningdek, lizisga chidamli trombi yo'q qilish qobiliyatini o'z ichiga oladi. Ushbu afzalliklarga «qaytarish» fibrin-selektiv dori-darmonlarni qabul qilishda qayta yig'ilishning yuqori chastotasi bo'lib, bu ularni qo'llashda geparinni bir vaqtda qabul qilishni talab qiladi Fibrin-selektiv trombolitiklar, alteplaz, reteplaz, tenekteplaz, kam hollarda lanoteplaz, amediplaza va boshqalar. Taniqli fibringa qarshi dori-darmonlarga streptokinaza, urokinaza, anistreplaz kiradi.

Streptokinaza birinchi avlod fibrinolitiklariga tegishli bo'lib, ular plazminogen trombasi bilan bog'liq bo'lgan fibringa seleksion xususiyatga ega emas. Streptokinazadan foydalanganda geparinni bir vaqtda qabul qilish talab etilmaydi. Streptokinaza odam uchun begona protein bo'lib, uning kiritilishi streptokokk antikori ishlab chiqarilishiga olib keladi, shuning uchun keyingi 10 yil ichida streptokinaza qayta kiritilishi mumkin emas [8]. O'tkir miokard infarkti (GISSI) bo'lgan bemorlarda tizimli (tomir ichiga yuboriladigan) fibrinolitik terapiyani baholovchi birinchi klinik ishda, shu jumladan streptokinazning samaradorligi va xavfsizligi bir necha bor o'rganilgan. Unda 11 mingdan ortiq bemor ishtirok etdi, ular klinikaga miyokard infarktining klinik ko'rinishlarining boshlanishidan 12 soatdan kechikmay kelgan. Bemorlar tasodifiy printsip bo'yicha guruhlariga bo'lindi, birinchisida streptokinaza va o'tkir koronar sindrom uchun standart terapiya buyurildi, ikkinchisida esa faqat standart terapiya (nazorat guruhi) o'tkazildi. Nazorat guruhidagi intraxospital o'lim 13,1%, streptokinaza bilan davolangan guruhda esa 10,7% tashkil etdi. Ushbu tendentsiya bir yildan keyin va 10 yillik kuzatuvdan so'ng davom etdi [11, 12]. Miokard infarkti (ISSIS-2) bilan og'rikan bemorlarning hayotini saqlab qolish bo'yicha ikkinchi xalqaro tadqiqot natijalari GISSI-1 ma'lumotlarini tasdiqladi, shuningdek, miyokard infarkti bo'lgan bemorlarni kompleks davolashda atsetilsalitsil kislotasini kiritish zarurligini ko'rsatdi [17,18]. Ayrim hollarda streptokinaza va atsetilsalitsil kislotasi bilan terapiya o'limni 24 va 23 foizga pasayishiga olib keldi, ulardan birgalikda foydalanish o'limni 43 foizga kamaytirdi. Yangi va nazariy jihatdan samarali dori vositalarining mavjudligiga qaramay, streptokinaza klinik amaliyotda eng ko'p tayinlangan trombolitiklardan biri bo'lib qolmoqda nisbatan arzonligi tufayli.

Yangi fibrinolitiklar mavjud dorilar asosida yoki fermentning molekulyar tuzilishini o'zgartirish orqali yoki preparatni polimer matritsasiga qo'llash orqali yaratildi. Bunday dorilarga streptokinaza va streptokinaza-plazmin kompleksining atsetilatsiyalangan lotinlari kiradi. Murakkab trombolitiklarga misol anistreplazdir. Miokard infarkti bilan og'rikan bemorlarning hayotini saqlab qolish bo'yicha uchinchi xalqaro tadqiqot natijalari (ISSIS-3) anistreplazning streptokinaza bilan solishtirganda

yuqori samaradorligini aniqlamadi va anistreplazning xavfsizligi hatto streptokinazadan ham past edi [11]. Alteplaza -to'qima plazminogen aktivatori (TAP) genetik muhandislik tomonidan yaratilgan [12]. Ushbu preparat qisqa muddatli ta'sirga ega, bu uni uzoq muddat infuziya qilish uchun zarur qiladi. Streptokinazdan farqli o'laroq, alteplaza begona protein emas, uni qayta ishlatish mumkin. Alteplaza ikkinchi avlod fibrinolitiklariga tegishli. O'tgan asrning 80-yillaridan boshlab klinik tadqiqotlar streptokinaza va alteplazaning qiyosiy samaradorligi va xavfsizligini o'rganishni boshladi. Shunday qilib, TIMI tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, yurak xuruji arteriyasida qon oqimining yaxshilanishi plazminogen faollashtiruvchi to'qima bilan davolashda streptokinaza bilan solishtirganda 2 baravar ko'proq qayd etilgan [10]. Boshqa bir taniqli tadqiqot (GUSTO), barcha boshqa trombolizlarga qaraganda, geparin vena ichiga yuborilgan holda alteplazning yuqori samaradorligini ko'rsatdi. Shunga o'xshash ma'lumotlar TIMI-4 tadqiqotida olingan (35), bunda alteplaza streptokinaza bilan taqqoslangan. Alteplaza tez-tez buyuriladigan zamonaviy trombolitik dorilardan biri bo'lib, uning samaradorligi va xavfsizligi bir qator klinik tadqiqotlarda o'rganilgan [6, 7]. – Bu asosan alteplazaning afzalliklariga ega bo'lgan, ammo yarim umri uzoqroq bo'lgan dorini olish istagi bilan bog'liq edi [8]. Birinchi marta (INJECT) o'tkir miyokard infarkti bo'lgan 6 mingdan ortiq bemor kiritildi, ularda 35 kunlik o'lim reteplaziya bilan davolangan bemorlar guruhida 9% ni va streptokinazlar guruhida 9,5% ni tashkil etdi. Qayta joylashtirish va alteplazalarning samaradorligi va xavfsizligi bilan solishtirish mumkin edi [3]. GUSTO-III tadqiqotida (15 mingdan ortiq bemor) 30 kunlik o'lim darajasi reteplaza guruhida 7,47% ni va alteplaz guruhida 7,24% ni tashkil etdi va kuzatish yilining oxirida bu ko'rsatkich ham taqqoslandi (11.2 va 11.1%) mos ravishda).

Xulosa. O'tkir miokard infarkti rivojlanishining dastlabki soatlarida barcha bemorlarga trombolitik terapiya buyurilishi kerak, agar ko'rsatmalar va kontrendikatsiyalar bo'lmasa. Shu bilan bir qatorda shoshilinch teri orqali aralashuv: koronar arteriyalarni balonli plastik jarrohlik amaliyoti bilan koronar angiografiya va ularni stentlash. Biroq, og'riqli hujum boshlanganidan keyingi dastlabki 90 daqiqada kasalxonaga etkazilgan bemorlarda, shuningdek kardiogen shok va fibrinolitiklarga qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lsa, teri orqali aralashuvning eng yaxshi natijalariga erishiladi. Fibrinolitik terapiya samaradorligini oshirishga yurak tomirlari kasalligi bilan og'rikan bemorlarni o'tkir koronar sindromning alomatlarini aniqlash va shifokorni o'z vaqtida murojaat qilish, tug'ruqdan oldingi va kasalxonada kechikishlarni kamaytirish, trombolitik preparatlarni buyurish, yangi davolash usullari va rejimlari va yangi dorilar bilan kombinatsiyalash orqali erishish mumkin.



ADABIYOTLAR

1. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 2011;83: 361–6.
2. Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 2018; 71: 287.
3. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasinell' Infarcto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 2016; 1: 397–402.
4. ISIS–2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS–2. *Ibid.* 2018; 2: 349–360.
5. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med* 2013; 329: 673–682.
6. Hasai B., Begar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2012; 15 (1): 1190–2011.
7. De Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M. et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 18: 698–706.
8. Tunstall-Pedoe H., et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 2014; 90:583–612.
9. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. *Eur Heart J* 2016; 17:43–63.
10. Lowel H., Lewis M., Hormann A.. Prognostic significance of the prehospital phase in acute myocardial infarction. Results of the Augsburg Infarct Registry 1985–1988 (German). *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 116: 729–733.
11. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 2016; 348: 771–775.
12. Stern R, Arntz H.R. Prehospital thrombolysis in acute myocardial infarction. *Eur J Emerg Med.* 2012; 5:471–479.
13. Late assessment of thrombolytic efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet*. 2013; 342: 759–66.
14. Zijlstra F., Patel A., Jones M., et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (<2 h), intermediate (2–4 h) and late (>4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 23: 550–7.
15. Weaver W.D., Simes R.J., Betriu A., et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. 2012; 278: 2093–2098.
16. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1621–1628.
17. American Hospital Association. The Annual Survey of Hospitals Database: Documentation for 2013 Data. Chicago, Ill: American Hospital Association; 2013.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ИБАДОВ Р.А., АЛИЕВ Ш.М., УГАРОВА Т.Б., АРИФЖАНОВ А.Ш., ГИЗАТУЛИНА Н.Р., ШАНИЕВА З.А., ИБРАГИМОВ С.Х.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова», г. Ташкент. Узбекистан

ХУЛОСА

КАРДИОХИРУРГИК АМАЛИЁТДАН СЎНГ РИВОЖЛАНГАН ПОЛИОРГАН ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ИНТЕНСИВ ДАВОЛАШНИНГ АХАМИЯТЛИ ЖИҲАТЛАРИ (амалиётдаги ҳолат)

Р.А.Ибадов, Ш.М.Алиев, Т.Б.Угарова, А.Ш.Арифжанов, Н.Р.Гизатулина, З.А.Шаниева, С.Х.Ибрагимов

«Академик В. Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий хирургия маркази» ДК, Тошкент, Узбекистон

Бу мақола сунъий қон айланиш ва кардиоплегия шароитида ўтказилган митрал клапан протезлаш, уч табақали клапан фиброз халқасини пластикаси, аорта коранар шунтлаш амалиётидан сўнг ўткир полиорган етишмовчилиги (церебрал, нафас, жигар ва буйрак) ни қўзгатган асорати чап коринча ўткир етишмовчилиги ва гипокоагулацион синдром кузатилган бемор А 52 ёшда мувафақиятли интенсив терапия ўтказилган клиник ҳолат ҳақида ёритилган.

Беморда узок муддат сунъий нафас олиш давом этганлиги сабабли, госпитал инфекция (иммунитет етишмовчилиги) фонида инфекцион-яллигланишли вентилятор-ассоцирланган трехеобронхит асорати кузатилди.

Бемор даволашда сунъий нафас олишнинг барча турлари, интенсив терапия (сув электролит баланс коррекцияси, ўрин босар терапия, инотроп, нейропротексия, кардиоренал синдром коррекцияси) ва бактерия флораси антибиотик резистентлигига кўра мақсадли антибиотик терапия ўтказилди.

Ўтказилган чора тadbирлар ўткир полиорган етишмовчилиги ва ўта оғир ҳолатни мувафақиятли даволашга эришилди.

Калит сўзлар: кардиохирургия, полиорган етишмовчилик синдроми, интенсив терапия.

SUMMARY

FEATURES QUALITIES OF INTENSIVE CARE AFTER CARDIOSURGICAL OPERATION (ANECDOTAL CASE)

R.A.Ibadov, Sh.M.Aliev, T.B.Ugarova, A.Sh.Arifjanov, N.R.Gizatulina, Z.A.Shanieva, S.H.Ibragimov

«Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after acad. V. Vahidov» PI Uzbekistan, Tashkent

The article is presented a clinical case of successful intensive therapy of patient A 52 years old after prosthetics of the mitral valve, plasty of the fibrotic ring tricuspid valve, aortocoronary shunting in conditions of artificial circulation and cardioplegia. Complicated intraoperatively acute left ventricular failure and hypocoagulation syndrome, which was a detonator of the development of an early syndrome of multiple organ failure (cerebral, respiratory, hepatic-renal). The patient was in prolonged artificial ventilation of the lungs. Later was developed purulent-inflammatory complication in connection with the admission of hospital infection (against the background of immunodeficiency), contributing to the development of secondary complications from the lungs-the fan-associated tracheobronchitis. Entire all of respiratory system (use of a premium respirator, non-invasive artificial ventilation) for intensive therapy (correction of water-electrolyte balance, substitution, inotropic, neurotropic therapy, correction of cardio-renal syndrome) and targeted antibiotic therapy, taking into account the resistance of the local flora. That complex made to allow to achieve a satisfactory clinical course of multiple organ failure and the outcome of the critical state.

Key words: cardiosurgery, syndrome of multiple organ failure, intensive care.



РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ КАРДИО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (Случай из практики)**Ибадов Р.А., Алиев Ш.М., Угарова Т.Б., Арифжанов А.Ш., Гизатулина Н.Р., Шаниева З.А., Ибрагимов С.Х.***ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова», г. Ташкент. Узбекистан*

В статье представлен клинический случай успешной интенсивной терапии пациентки А., 52 лет, после протезирования митрального клапана (МК), пластики фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК), аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиоплегии (КП), осложнившееся интраоперационно острой левожелудочковой недостаточностью и гипокоагуляционным синдромом, что явилось детонатором развития раннего синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) (церебральной, дыхательной, печеночно-почечной). Пациентка находилась на протонгированной искусственной вентиляции легких (ПИВЛ), в дальнейшем развились гнойно-воспалительные осложнения в связи с присоединением госпитальной инфекции (на фоне иммунодефицита), способствовавшие развитию вторичных осложнений со стороны легких – вентилятор-ассоциированного трахеобронхита. Применялся весь комплекс респираторной (использование респиратора премиум класса, ИППВЛ, НИВЛ) интенсивной терапии (коррекция водно-электролитного баланса, заместительная, инотропная, нейротропная терапии, коррекция кардио-реанального синдрома) и целенаправленная антибиотикотерапия с учетом резистентности локальной флоры. Используемый комплекс позволил добиться удовлетворительного клинического течения полиорганной недостаточности (ПОН) и исход критического состояния.

Ключевые слова: кардиохирургия, синдром полиорганной недостаточности, интенсивная терапия.

Введение. Одним из наиболее фатальных осложнений после сердечно-сосудистых операций, выполняемых в условиях искусственного кровообращения (ИК), является сочетание недостаточности функций различных органов и систем – синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [5, 6]. Летальность при развитии СПОН у кардиохирургических больных превышает 50% и не имеет заметной тенденции к снижению [5].

При СПОН системы и органы вовлекаются в патологический процесс почти с одинаковой частотой: лёгкие (65,3%), сердечно-сосудистая система (60,2%), ЦНС (60,2%), почки (60,2%) и печень (56,1%).

Вместе с тем одним из первых органов-мишеней, подвергающихся повреждению, являются легкие с развитием вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) (36–75%) и вентилятор-ассоциированного трахеобронхита, которые характеризуются в большинстве случаев тяжелым течением и высокой летальностью [1].

Успех лечения пациентов со СПОН во многом зависит от возможностей современных технологий интенсивной терапии, своевременного применения соответствующих прогностических шкал и мониторинга функций жизненно важных органов и систем.

Описание клинического случая. Пациентка А., 52 лет поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 18.08.17 г. после планового оперативного вмешательства: протезирование митрального клапана (МК)+пластика фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана (ТК) по Амосову-Де Вега, аортокоронарное шунтирование (АКШ) – огибающая ветвь (ОВ), АКШ – правой коронарной артерии (ПКА), мамма-

рокоронарное шунтирование (МКШ) – передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) в условиях ИК и кардиоплегии (КП) (ИК – 214 мин. ОА–149 мин.), по поводу: ревматизм неактивная фаза. Критический митральный стеноз, кальциноз МК 3 ст. Недостаточность ТК 3 ст. Легочная гипертензия (ЛГ) 2–3 ст. Атриомегалия левого предсердия. Гипоплазия левого желудочка. Дистрофия миокарда 2–3 ст. Недостаточность кровообращения 2Аст. Ишемическая болезнь сердца. Сердечная недостаточность. ФК III ст. по NYHA. Стеноз ПМЖВ, ПКА, ОВ–70%, осложнившееся в конце операции развитием гипокоагуляционного синдрома на фоне острой левожелудочковой недостаточности, в связи с чем на фоне вазопрессоров и максимальных доз инотропной поддержки катехоламинами проводилась технология кровосбережения с применением аппарата «Cell-Saver» для реинфузии аутокрови.

Объективная оценка степени тяжести состояния больной проводилась до операции по шкале EuroSCORE (логистический процент 12,1%), а при поступлении в реанимацию – по APACHE II, шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – динамическая оценка органной недостаточности) и по шкале MODS (Multiple Organ Dysfunction Score – шкала оценки полиорганной дисфункции) [7]. С целью оценки тяжести органной недостаточности использовали следующие шкалы: степень острого повреждения легких (ОПЛ) – шкала LIS (Lung Injury Score, шкала повреждения легких, баллы). Состояние нейростатуса оценивали согласно шкале Глазго-Питсбург для оценки стволовых рефлексов (Pittsburgh Brain Stem Score (PBSS)).

При поступлении в ОРИТ общее состояние больной расценено как крайне тяжелое, учиты-

вая развитие полиорганной недостаточности на фоне левожелудочковой недостаточности и гипокоагуляционного синдрома. По шкале APACHE-II 29 баллов, SOFA – 17 баллов, MODS – 13 баллов (что прогностически соответствовало 60% летальности). В раннем послеоперационном периоде на фоне максимальных доз катехоламинов и вазопрессоров по данным транспищеводной ЭхоКГ: КДО 59 мл, КСО 30 мл, УО 29 мл, ФВ 49%, ФУ 27%.

Проводилась многокомпонентная интенсивная терапия, а именно:

1. В постоперационном периоде больная седатировалась при помощи постоянной инфузии р-ров фентанила, мидозалама, пропофола в расчетных дозировках. Состояние нейростатуса согласно Глазго-Питсбург шкале оценки стволовых рефлексов оценено на 15 баллов, что соответствовало глубокой коме. Седация пациентки продолжалась на протяжении 5 дней (целевой VI уровень по шкале седации Ramsay) [2]. Интенсивная терапия в постоперационном периоде так же включала нейропротекторную терапию согласно протоколу, применяемому в нашем отделении с 2011 г. Минимизация метаболических потребностей головного мозга достигалась краниоцеребральной гипотермией.

2. Респираторная поддержка осуществлялась при помощи аппарата Puritan Bennet 840 (Covidient). Применялись режимы ИВЛ, управляемые по объему с исходными параметрами: дыхательный объем – 7 мл/кг (вес больного 65 кг), чувствительность триггера – 4 л/мин, минутный объем корригировали, опираясь на показатели КЩС и в среднем составлял 4700 л, РЕЕР – 7 см вод. ст. Дальнейшая коррекция параметров ИВЛ основывалась на показателях респираторной механики (дыхательные петли). При появлении самостоятельных дыхательных попыток частота дыхания аппаратных вдохов уменьшалась, а уровень поддержки давлением подбирался с целью обеспечения нормовентиляции (PaCO_2 35–40 мм рт. ст.). Респираторный индекс (PO_2/FiO_2) составил 210. В раннем послеоперационном периоде на обзорной рентгенограмме отмечались инфильтративные изменения обоих легких с застойным легочным рисунком.

3. Инвазивный артериальный и венозный мониторинг гемодинамики, контроль рентгенографии грудной клетки, динамика электрокардиограммы, контроль клинико-биохимических тестов, уровень кислотно-щелочного состава крови, контроль коагулограммы и показателя международного нормализованного отношения (МНО) и микробиологического материала. Для оценки кинетической функции сердца, сердечного выброса, сердечного индекса и фракции укорочения проведение ЭХО-графии сердца. При поступлении в ОРИТ гемодинамика поддерживалась введением кардиотоников и вазопрессоров: норадреналин в дозе 0,6 мкг/

кг/мин, добутамин – 15 мкг/кг/мин, дофамин – 10 мкг/кг/мин.

4. Пациентка поступила на фоне реинфузии аутокрови аппаратом «Cell-saver» и параллельно проводилась инфузионная терапия в объеме физиологической потребности и учета потерь. Вводились коллоиды желатина и кристаллоиды в соотношении 2:1 под контролем центрального венозного давления и фракции укорочения. Главным преимуществом коллоидных препаратов являлось более эффективное (доза, скорость, длительность) обеспечение внутрисудистого объема жидкости по сравнению с кристаллоидными [4].

5. Стандартная профилактика стресс-повреждений ЖКТ и тромбозов глубоких вен [7].

6. Антибактериальная терапия проводилась с учетом высокого риска развития нозокомиальной инфекции (тяжесть состояния больной по APACHE – 29 баллов, ПОН, низкий иммунный резерв, отягощенный антибиотикоанамнез) – дезэскалационная антимикробная терапия [6]. Применялась поэтапно комбинированная антибиотикотерапия: имепенем (1,0 г x 3 р/д, в/в), пиперациллин-тазобактам (4,5 г x 3 р/д, в/в), амикацин (1,0 г x 2 р/д), флуконазол (0,2 x 1 в/в каждые 3 дня) под контролем С-реактивного белка.

7. Нутритивная поддержка проводилась согласно расчету энергопотребности по формулам Faisy и Ireton-Jones, специально разработанным для пациентов на ИВЛ [1]. При использовании формулы Faisy энергетическая потребность пациентки составила 1950 ккал/сут, что соответствовало рекомендациям ESPEN.

8. В комплекс интенсивной терапии с целью санации трахеобронхиального дерева (ТБД), полости рта и при проведении лечебно-диагностических и санационных трахеобронхофиброскопий (ТБФС) применялся отечественный антимикробный биотехнологический антисептик ФарГАЛС широкого спектра действия, в разведении с дистиллированной водой 1:7. Проводился динамический микробиологический контроль, исследования смывов из трахеи, промывных вод бронхов, из дренажей, крови на стерильность.

9. С учетом прогноза длительного ИВЛ на 4 сутки нахождения пациента в ОРИТ выполнена перкутанная дилатационная трахеостомия и проведена ТБФС, где диагностирована картина эрозивного трахеобронхита. При обследовании слизистая дистальной части трахеи гиперемирована, отек выражен, множественные геморрагические одиночные и сливные эрозии с тромбами на дне и налетом, покрытые фибрином преимущественно по задней стенке трахеи, шпор и стенок бронхов. Расширены шпоры бронхов, устья сужены за счет отека – картина бронхита II–III степени воспаления. Просветы бронхов: частично обтурированы гнойно-геморрагической, вязкой, трудносанлируемой мокротой. Обтурация преимущественно на уровне сегментарных бронхов.

Результаты. В общем анализе крови при поступлении в ОРИТ: Нв–90 г/л, Нt–32%, отмечались тромбоцитопения 90×10^9 /л, лейкоцитоз -29×10^9 /л. В биохимическом анализе отмечались азотемия: креатинин 200 ммоль/л; мочевина 18 ммоль/л; гиперферментемия: АСТ 2750 Ед/л; АЛТ – 1700 Ед/л. Показатели коагулограммы: время рекальцификации 144 сек, тромботест V степень, содержание протромбина 55%; фибриноген 2220 мг%; ретракция сгустка 25%; фибринолитическая активность 3,8%.

Своевременное подключение аппарата «Cell-saver» с возвратом 60% кровопотери (с учетом фильтрации плазмы) дало возможность уменьшить количество трансфузий чужеродной крови, соответственно вероятность возможных побочных реакций крови была сведена к минимуму. На 2 сутки после стабилизации показателей коагулограммы отсутствию признаков кровотечения и нормализации клинических лабораторных тестов аппарат «Cell-saver» был отключен.

При отключении седации на 2 сутки сознание оценивалось по шкале Глазго-Питсбург на 17 баллов, продолжалась нейропротекторная терапия. Через 72 часа сознание было оценено в 19 баллов. Спустя 120 часов после отключения седации (на фоне стабилизации гемодинамики) отмечался регресс неврологических симптомов, отмечалась положительная динамика, сознание оценено на 24 балла по шкале Глазго-Питсбург.

Несмотря на выраженную левожелудочковую недостаточность, удалось снизить дозу кардиотоников на 6 сутки на фоне адекватной инотропной поддержки с волемиической нагрузкой, с последующим снижением и отключением кардиотоников на 11 сутки в связи с положительным изменением показателей эхокардиографии (ЭХОКГ) сердца и улучшением внутрисердечной гемодинамики и нормализации КДО (1 сутки–63,0 мл, 13 сутки–96,0 мл) (рис.1.)

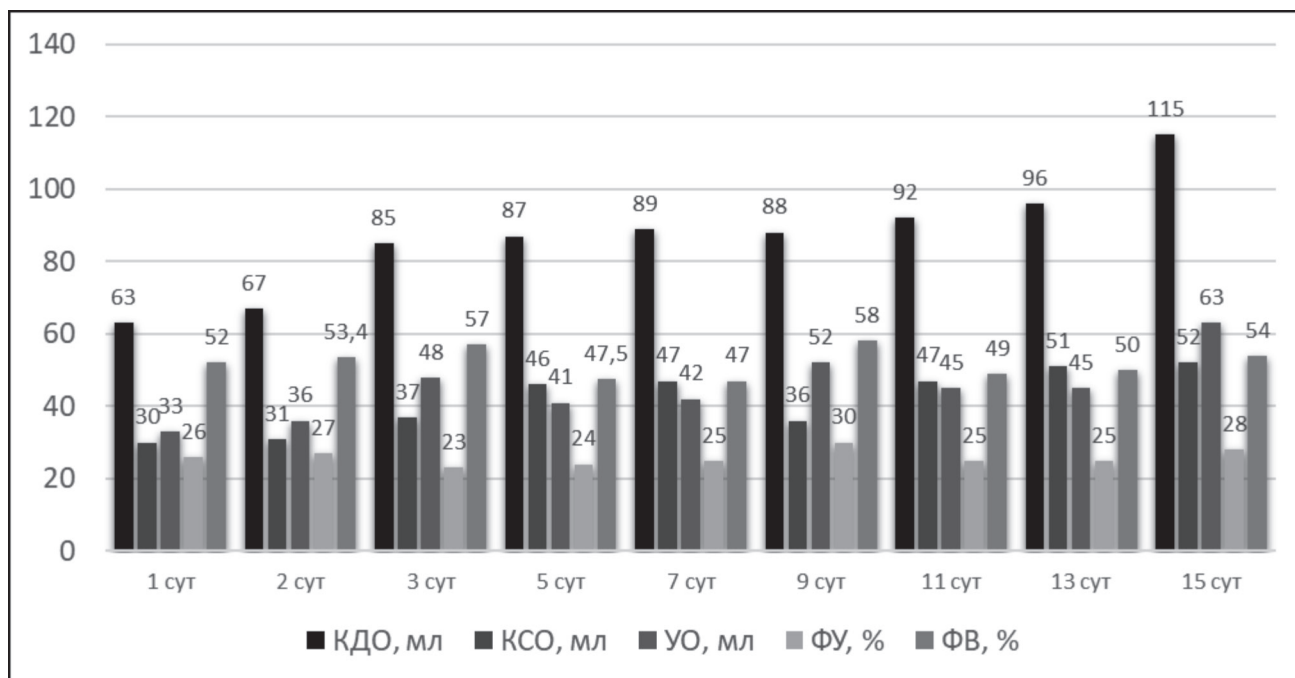


Рис. 1. ЭХОКГ сердца в динамике

На фоне лечения достигнута положительная динамика и эндоскопической картины трахеобронхального дерева. На 6-е сутки отмечается уменьшение отека и воспаления слизистой трахеи и бронхов. Происходила частичная эпителизация эрозий, уменьшалась их кровоточивость. Просветы бронхов расширились за счет уменьшения отека. Секрет отделяемого ТБД слизисто-гнойного характера, а затем преимущественно слизистого характера с единичными геморрагическими включениями.

На 8-е сутки значительно уменьшилась кровоточивость слизистой, мокрота приобрела жидкую, легко санируемую консистенцию. К 11-ому дню

отделение гнойной мокроты полностью прекратилось, мокрота приобрела слизистый характер, эндоскопически наблюдалась полная эпителизация мелких эрозий и активное заживление более крупных, кровоточивость более крупных полностью прекратилась. На 13-ые сутки отмечалось полное заживление всех эрозий и восстановление нормального эпителия стенок трахеи и бронхов. Устья бронхов свободно просматривались до суб-субсегментов (рис. 2). Тонкий налет фибрина сохранялся возле дистального конца трахеостомической трубки. Секрет прозрачный слизистый в незначительном количестве.

На 14 сутки после стабилизации гемодинамики, адекватных показателей оксигенации (рис. 3),

произведена деканюляция трахеостомической трубки.

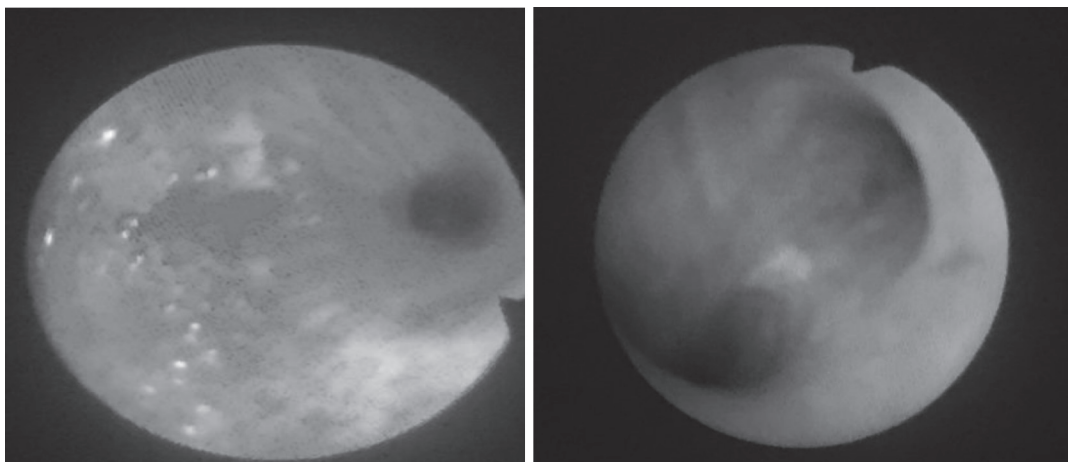


Рис. 2. Картина ТБД на 5 сутки, в динамике картина ТБД на 13 сутки

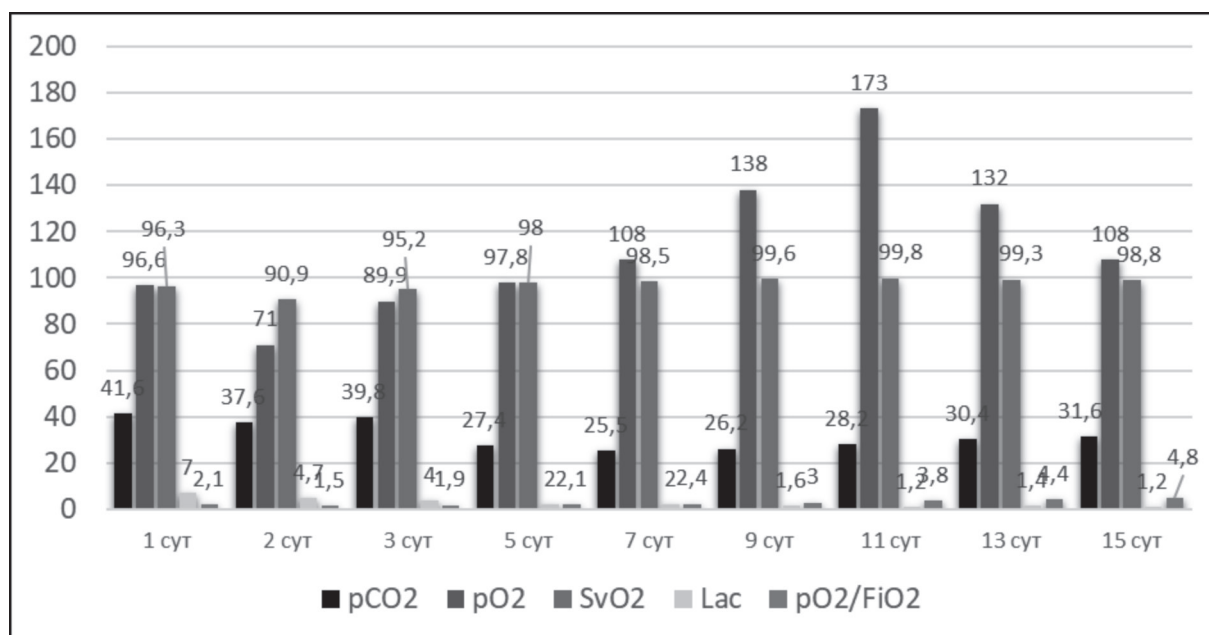


Рис. 3. Динамика контролируемых показателей

Результаты проводимой терапии оценивались по следующим шкалам (рис. 4).

Исследование биоматериалов у пациентки показало: рост нозокоммиальной инфекции на 4 сутки (бактериологический посев из трахеи). Был выделен *Acinetobacter* sp. с чувствительностью к полимиксину, доксициклину. На 7 сутки из трахеи высеялись гр.р.*Candida*. Учитывая суперрезистентность данной инфекции, для усиления химиотерапевтического эффекта. Кровь на стерильность в динамике была отрицательной.

На фоне интенсивной терапии достигнута стабилизация гемодинамики, восстановление нейростатуса, восстановление работы всех органов и систем, нормализация клинико-биохимических тестов. На 17 сутки в удовлетворительном состо-

янии больная была переведена в хирургическое отделение для дальнейшего этапа реабилитации, наблюдения и лечения.

Обсуждение. Интра- и послеоперационный период в кардиохирургии характеризуется зачастую нестабильностью гемодинамических состояний пациентов, главным образом после ИК. Эта процедура способствует максимальному риску обострений и осложнений в нескольких органах системы, вызванных системной воспалительной реакцией, что, следовательно, может привести к более длительному пребыванию в отделении интенсивной терапии, а также к высокой смертности.

В приведенном клиническом наблюдении рассматриваются возможности интенсивной терапии

СПОН в кардиохирургии. Случай представлял собой сложную ситуацию с развитием левожелудочковой недостаточности после операции на сердце в условиях ИК и КП. Высокий операционный риск, нарушения гемодинамики в интра- и послеоперационном периоде, присоединение левожелудочковой недостаточности с признаками раннего начала и быстрого формирования СПОН определяли

необходимость проведения комплексной интенсивной терапии уже с первых часов заболевания. Основные усилия были направлены, прежде всего, на повышение насосной функции сердца, адекватную инфузионную терапию, профилактику и лечение ОДН, коррекцию метаболических нарушений как основных причин смерти данной категории больных.

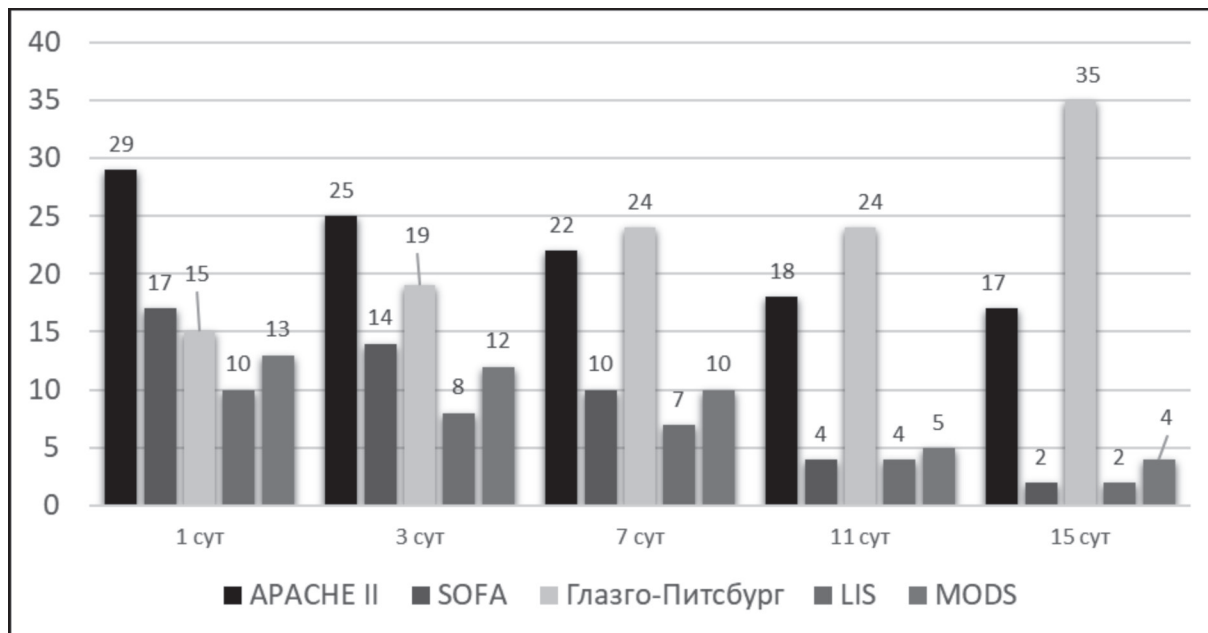


Рис. 4. Оценка эффективности интенсивной терапии по шкалам

В лечении пациентов с острой сердечной и острой дыхательной недостаточностью, а также с их комбинацией, наступает этап, когда передовых методов ИВЛ и/или препаратов, увеличивающих сердечный индекс, а также вазоконстрикторов оказывается недостаточно. В подобных ситуациях такой органозамещающей методикой могут оказаться механические средства кровообращения в виде экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), чего удалось избежать в нашем клиническом случае.

Однако в ходе многочисленных исследований не было выявлено достоверно значимого различия влияния ЭКМО на исход заболевания. Это говорит о превышении показаний к применению метода ЭКМО в группе пациентов с терминальной сердечной недостаточностью. Неврологические осложнения и почечная недостаточность, пожалуй, самые частые осложнения, развивающиеся вследствие дефицита доставки кислорода и по-

ложительного гидробаланса в первые сутки проведения ЭКМО.

Таким образом, реакция измененной гемодинамики в раннем периоде после кардиохирургических вмешательств во многом непредсказуема и может привести к недостаточности функций различных органов и систем, каждая из которых может оказаться фатальной. С другой стороны, планомерное развитие кардиореаниматологической службы дает на сегодняшний день максимальные возможности для выведения пациентов с ПОН из критического состояния.

Основными принципами лечения пациентов с ПОН могут явиться: объективизация и адекватная оценка повреждения функции и тяжести состояния; прогнозирование ПОН еще на этапе развития необратимых процессов в органах-мишенях; соблюдение принципов органопротекции и органозамещения; профилактика и лечение ВАП и нозокомиального сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левит Д.А., Лейдерман И.Н., Левит А.Л. «Антикатаболическая» нутритивная поддержка при системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность // Инфекции в хирургии. – 2008. №4 – С. 4347.
2. Curiel-Balsera E., Mora-Ordoñez J.M., Castillo-Lorente E. et al. Mortality and complications in



- elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Crit Care*. 2013 Aug;28(4):397–404
3. Esper S.A., Subramaniam K., Tanaka K.A. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014 Jun;18(2):161–76.
 4. Exarchopoulos T., Charitidou E., Dedeilias P. et al. Scoring Systems for Outcome Prediction in a Cardiac Surgical Intensive Care Unit: A Comparative Study. *Am J Crit Care*. 2015 Jul;24(4):327–34.
 5. Jarral O.A., Saso S., Harling L., Ashrafian H., Naase H., Casula R., Athanasiou T. Organ dysfunction in patients with left ventricular bypass: what is the effect of cardiopulmonary bypass? *Heart Lung Circ*. 2014 Sep;23(9):852–62.
 6. Ibañez J., Riera M., Amezaga R. et al. Long-Term Mortality After Pneumonia in Cardiac Surgery Patients: A Propensity-Matched Analysis. *J Intensive Care Med*. 2016 Jan;31(1):34–40.
 7. Mao B., Chen Y., Yan X.L., Zhang J.Q. et al. Evaluation of MODS score system and its modified system for the postoperative patients with cardiac surgery. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Apr 18; 42(2): 151.
 8. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S., Trochtenberg D.S., Muhlbaier L.H., Stratton C.W. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Sep;142(3):575–80.
 9. Randhawa V.K., Grunau B.E., Debicki D.B., Zhou J., Hegazy A.F., McPherson T., Nagpal A.D. Cardiac Intensive Care Unit Management of Patients After Cardiac Arrest: Now the Real Work Begins. *Can J Cardiol*. 2018 Feb;34(2):156–167.



ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ 3-СОНЛИ ИЧКИ КАСАЛЛИКЛАР КАФЕДРАСИ
ПРОФЕССОРИ, ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ, ЎЗБЕКИСТОНДА ХИЗМАТ КЎРСАТГАН
ТИББИЁТ ХОДИМИ

АБДИГАФФАР ГАДАЕВ

70 ЁШДА



Профессор Абдиғаффор Гадаев мамлакатимизда терапия фани ва амалиётини ривожлантириш, соғлиқни сақлашнинг бирламчи тизимида умумий амалиёт варачи хизматини жорий этиш ҳамда малакали шифокорлар тайёрлашда жонбозлик кўрсатаётган етакчи мутахассислардан бири. У 1949 йил 17 сентябрда Қашқадарё вилоятининг Китоб туманида таваллуд топди. Самарқанд давлат тиббиёт институтини 1972 йилда муваффақиятли тугатиб меҳнат фаолиятини туман шифохонасида оддий врачликдан бошлаб, тиббиёт фанлари доктори ва профессорликкача бўлган йўлни босиб ўтди. Абдиғаффор Гадаев ички касалликлар сирини аввал Тошкентда машҳур врачлар – профессор Х.И.Янбаева ва доцент О.О.Орифжоновлардан, кейин Санкт-Петербург шаҳрида 1989–1991 йилларда докторантурада таҳсил олиш жараёнида таниқли нефролог олим академик С.И.Рябовдан ўрганди. Профессор А.Гадаев 1984 йилда Тошкентда профессор Х.И.Янбаева раҳбарлигида «Гемодинамика и её реакция на воздействие метеофакторов у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией» мавзусида номзодлик диссертациясини муваффақиятли ҳимоя қилди. Мазкур илмий иш собиқ иттифоқда кардиология йўналиши бўйича «Йилнинг энг яхши 10 та ҳимоя қилинган



диссертациялари»дан бири сифатида алоҳида эътироф этилган. 1992 йилда Санкт-Петербургда шахрида академик С.И.Рябов раҳбарлигида «Механизмы артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите» мавзусида докторлик диссертациясини муваффақиятли ҳимоя қилди. Ушбу диссертация иши машҳур академиклар В.А.Алмазов, М.Ш.Кушаковский ва бошқа таниқли олимлар томонидан юқори баҳоланган.

Абдиғаффор Гадаев 1997 йилда 1-Тошкент Давлат тиббиёт институтида Республикамизда биринчилардан бўлиб, «Умумий амалиёт врачлари тайёрлаш» кафедрасига ҳамда кардиология, кардиореанимация ва кардиореабилитация клиникаларига асос солди. Унинг раҳбарлигида кафедра ва клиника юртимиздаги етакчи ўқув ва даволаш масканларидан бирига айланди. 1992–1997 йилларда Республика соғлиқни сақлаш вазирлиги бош терапевти, 1997–2000 йилларда эса «Кадрлар, фан ва ўқув юртлиари бош бошқармаси» бошлиғи лавозимларида ишлаб, терапия хизматини мукамаллаштириш, тиббиётнинг бирламчи тизимини ислоҳ қилиш ва унда умумий амалиёт врачлари хизматини жорий этишда бевосита қатнашди.

Профессор А. Гадаев 2000–2001 йилларда 1-Тошкент давлат тиббиёт институтининг илмий ишлар бўйича проректори лавозимида фаолият кўрсатди. 2005 йилдан бошлаб Тошкент тиббиёт академиясининг тиббий педагогика факультети умумий амалиёт врачлари тайёрлаш ва эндокринология кафедрасининг мудири. А.Гадаев айти пайтда мазкур академия 3-ички касалликлар кафедраси профессори вазифасида фаолият юритиш билан бирга, «Ўзбекистон терапия ахборотномаси», «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси», Ўзбекистон кардиологияси», Санкт-Петербургда шахрида чоп этилаётган «Нефрология» журналлари таҳририяти аъзоси ва Tib.17.02 шифрли докторлик илмий даражасини берувчи илмий кенгаш раиси ҳамда кардиология йўналиши бўйича докторлик илмий даражасини берувчи илмий кенгаш аъзоси сифатида ҳам мамлакатимизда тиббиёт фанининг ривожланишига салмоқли ҳисса қўшиб келмоқда.

А.Гадаев АҚШ, Австрия, Буюк Британия, Дания ва бошқа қатор мамлакатларда бўлиб, у ердаги терапевтлар ва умумий амалиёт врачлари фаолияти билан яқиндан танишди ва уларнинг тиббиёт соҳасидаги илмий ютуқларини Республикамизда фаол жорий этмоқда. У юрак қон-томир касалликлари профилактикаси, кардиология, нефрология ҳамда шифокорлар тайёрлашни мукамаллаштиришга бағишланган 300 дан ортиқ илмий ишлар ва ўқув қўлланмалар, шу жумладан, 7 та монография муаллифи. Унинг раҳбарлигида қатор фан номзодлари ва докторлари тайёрланган. Ҳозирги кунда профессор А.Гадаевнинг шогирдлари Тошкент тиббиёт академияси кафедраларини бошқармоқда ва Республика кардиология илмий амалий маркази ва қатор бошқа тиббиёт муассасаларида фаолият кўрсатмоқда. Айти пайтда шогирдлари томонидан 2 та докторлик ва 6 та номзодлик диссертацияси устида илмий излашлар олиб борилмоқда.

Профессор А.Гадаев ўзбек тиббиёти кутубхонаси бойиши учун ҳам дастлабки катта ва баракали қадам ташлаган устозлардан саналади. Унинг «Умумий амалиёт врачлари учун маърузалар тўплами», «Ички касалликлар», «Умумий амалиёт врачлари учун қўлланма», «Умумий амалиёт врачлари учун амалий кўникмалар тўплами», «Ички касалликлар пропедевтикаси», «Амалий электрокардиография», «Умумий амалиёт ҳамширалари учун амалий кўникмалар тўплами» ва «Ҳамширалар фаолиятида профилактика» каби дарслик ва қўлланмалари кўплаб нусхаларда бир неча мартаба қайта чоп этилиб келинмоқда. Ушбу китоблар нашр этилган кунидан бошлаб, тиббиёт олий ўқув юртлиари ҳамда коллежлари талабалари ва амалиётда фаолият кўрсатаётган врачлар ҳамда ҳамшираларнинг доимий ҳамроҳларига айланди. Шунингдек, унинг раҳбарлигида халқимизнинг тиббий саводхонлигини ошириш мақсадида беморлар ҳамда соғлом одамлар учун ҳам бирдай зарур бўлган «Қон босими кўтарилганда нималарни билиш керак?», «Юрагингизни асранг», «Бронхиал астма кўрқинчли эмас...», «Шифобахш таомлар» каби йигирмадан ортиқ китоб ва рисоалар чоп этилди. «Саломатлик сабоқлари туркуми»да нашр этилган ушбу рисоалар



аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини кенг тарғиб қилиш ҳамда халқимиз тиббий савиясини оширишда салмоқли қўмакчи бўлганини айтиш лозим.

Шунингдек, сўнги йилларда малакали шифокорлар тайёрлаш ва ўқув жараёнини мукамаллаштириш борасида профессор А.Гадаев томонидан қатор истиқболли усуллар жорий этилди. Жумладан, унинг раҳбарлигида беморларни клиника шароитида курация қилиш ва амбулатория қабулини объектив тизимлаштирилган усулни клиник кафедраларда амалий машғулотлар олиб боришда ва талабалар билимини яқиний баҳолашда қўлланилиши, жараён видео тасвир орқали жонли кўрсатилиб, ошкоралик билан ўтказилиши шифокор кадрлар тайёрлаш сифатини сезиларли яхшиланишига ва объективлашишига олиб келди. Ҳозирги вақтда ушбу усулдан Республикамиздаги барча тиббиёт олий ўқув юртларида фойдаланилмоқда. Юқорида айтиб ўтилган ўқитиш ва билимларни назорат қилиш услуги унинг раҳбарлигида тайёрланган «Тиббиёт олий ўқув юртларининг клиник кафедраларида ўқув жараёнини ташкил этишда замонавий педагогик технологиялар» номли қўлланмада баён этилган.

Профессор А. Гадаев мамлакатимиз тиббиётини ривожлантиришдаги хизматлари учун 1999 йилда «Тиббиёт аълочиси» кўкрак нишони билан мукофотланган ва 2007 йилда «Ўзбекистон Республикасида хизмат кўрсатган тиббиёт ходими» фахрий унвони берилган.

70 ёшга тўлган профессор Абдиғаффор Гадаев катта куч, ғайрат билан республикаимиз тиббиёти илмий ҳамда амалий салоҳиятини янада юқорига қўтариш борасида тинмай меҳнат қилмоқда.

Журналимизнинг кўп сонли ўқувчилари ва олимни ҳамкасблари ҳамда шогирдлари номидан профессор А.Гадаевга узоқ умр, соғлиқ –саломатлик ва тиббиётда янги чўққиларга эришишлари йўлида муваффақиятлар тилаймиз!

От имени Редколлегии Журнала Кардиология Узбекистана,
Главный редактор, Академик АН РУз
Р.Д. КУРБАНОВ

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<p><i>Турсунова Н.Б., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Шукурова Д.Ю., Машарипов Ш.М.</i> АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ШЕСТИМЕСЯЧНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	3
<p><i>Салимова Н.Р., Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Якуббеков Н.Т., Хасанова Н.М.</i> О РОЛИ ЦИТОНЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», лаборатория острого инфаркта миокарда. г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	9
<p><i>Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Им В.М.</i> СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХКАМЕРНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ В АСПЕКТЕ ДИНАМИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии им. акад. В.Вахидова». г. Ташкент, Узбекистан.....</p>	13
<p><i>Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Мадмусаева А.Р., Умурзакова М.М., Низамов У.И., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.</i> ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ФЛАТЕРОН» У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	22
<p><i>Уринов О.У., Мамутов Р.Ш.</i> ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА/ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН В ОДНОМ ИЗ РАЙОНОВ Г. ТАШКЕНТА ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	28
<p><i>Турсунова Н.Б., Низамов У.И., Абдуллаева Г.Ж., Курбанов Р.Д.</i> ВЗАИМОСВЯЗЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЁСТКОСТИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	34
<p><i>Мадмусаева А.Р., Ташкенбаева Н.Ф., Умурзакова М.М., Тригулова Р.Х.</i> ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛМИСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. УзбекистанМЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	42
<p><i>Нагаева Г.А.</i> ОЖИРЕНИЕ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИНФАРКТА МИОКАРДА (предварительные данные регистра по острому инфаркту миокарда) ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	48
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	
<p><i>Курбанов Р.Д., Тригулова Р.Х.</i> ПОТЕНЦИАЛ СНИЖЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА НОВЫМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии», г. Ташкент. Узбекистан.....</p>	55



- Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН
ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии».
г. Ташкент, Узбекистан 61
- Бекметова Ф.М., Джаббарова Д.Х., Дониёров Ш.Н.
ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ КЕЧИШИНИНГ ГЕНДЕР УЗИГА ХОСЛИГИ
ВА УНИ ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШИШ
Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази,
Тошкент, Узбекистон 64
- Рустамова Х. Е., Ахмедов М.Э.
ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА
Ташкентская медицинская академия. г.Ташкент, Узбекистан,
Навоийский областной многопрофильный медицинский центр. г. Навои, Узбекистан 70

ОБЗОРЫ НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ

- Зуфаров М.М., Бабаджанов С.А., Махкамов Н.К., Анваров Ж.О.
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СТЕНТИРОВАНИЯ
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии
им. акад. В. Вахидова, г. Ташкент, Узбекистан 75
- Абдуллаев Т.А., Машкурова З.Т., Цой И.А.
НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии».
г. Ташкент, Узбекистан 82
- Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т.
ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии».
г. Ташкент, Узбекистан 86
- Аляви Б.А., Тиллоева Ш.Ш., Рахимова Д.А., Каюмова М.Б.
КАРДИОРЕСПИРАТОР ТИЗИМ ЎЗГАРИШЛАРИДА ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ
ПАТОГЕНЕТИК АХАМИЯТИ
«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий
тиббиёт маркази» ДМ, Бухоро тиббиёт институти, Тошкент педиатрия тиббиёт институти,
Бухоро, Тошкент, Узбекистан 92
- Хасанова Н.А., Нуриллаева Н.М.
ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА (РА1 1)
В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан 98
- Ro'latova Sh.X., Axmedov L.A.
O'TKIR MIOKARD INFARKTI DAVOSINI OPTIMALLASHTIRISH
Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, Uzbekistan 105

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Ибадов Р.А., Алиев Ш.М., Угарова Т.Б., Арифжанов А.Ш., Гизатулина Н.Р.,
Шаниева З.А., Ибрагимов С.Х.
ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии
им. акад. В.Вахидова», г. Ташкент, Узбекистан 109

НАШИ ЮБИЛЯРЫ

- ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ 3-СОНЛИ ИЧКИ КАСАЛЛИКЛАР КАФЕДРАСИ ПРОФЕССОРИ,
ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ, ЎЗБЕКИСТОНДА ХИЗМАТ КЎРСАТГАН ТИББИЁТ ХОДИМИ
АБДИГАФФАР ГАДАЕВ
70 ёшда 116