

O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



# O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal  
2006-yilda tashkil etilgan

№ 1/2015  
(35)

# КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал  
Основан в 2006 г.

№ 1/2015  
(35)

**Адрес редакции:**

Узбекистан, г. Ташкент, 100052,  
Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё, д. 4.  
Телефоны: 8–998 (71)237–38–16, 8–998 (71)237–33–67  
Факс: 234–16–67  
E-mail: info@cardiocenter.uz

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов  
  
Зам. глав. редактора А.Б. Шек  
Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов  
Отв. секретарь Н.З. Срождинова  
Т.А. Абдуллаев  
А.Л. Аляви  
М.М. Зуфаров  
У.К. Камилова  
Ш.Б. Иргашев  
У.К. Каюмов  
А.Г. Курмуков  
Н.М. Мамасолиев  
Ш.М. Рахимов  
Р.И. Усманов  
Н.У. Шарапов

Редакционный совет:

А.Г. Гадаев (Ташкент)  
В.А. Джалалова (Самарканд)  
А.К. Джусипов (Алматы)  
Н.У. Закиров (Ташкент)  
З.Р. Зуннунов (Термез)  
С.Д. Искандерова (Ташкент)  
Б.А. Магрупов (Ташкент)  
Н.А. Мазур (Москва)  
А.С. Джумагулова (Бишкек)  
А.А. Раимжанов (Фергана)  
З.Я. Рахимов (Душанбе)  
А.М. Сагиров (Ургенч)  
С.Ю. Турсунов (Андижан)  
А.И. Ходжаев (Ташкент)  
Н.М. Юлдашев (Ташкент)  
З.З. Юнусов (Ташкент)

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

ISSN 2010–6947

Подписано в печать 30.04.2015. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная.  
Усл. п.л. 15,5. Тираж 500. Заказ № 175.

---

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

Дизайн и печать ООО «Niso poligraf». Ташкентская область, Урта Чирчикский район,  
ССГ «Ок-Ота», улица Марказ–1.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Муллабаева Г.У., Киличев А.А., Курбанов Р.Д.</i> Взаимосвязь диастолической функции сердца и электрической нестабильности миокарда у больных Q-волновым инфарктом миокарда. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	5
<i>Срочидинова Н.З., Курбанова Д.Р., Турсунова Н.Б.</i> Генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка при эссенциальной гипертензии. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	10
<i>Никишин А.Г., Абдуллаева С.Я., Пирназаров М.М., Пулатова М.Т., Ибрагимова Э.Т.</i> Лабораторные предикторы неблагоприятного годовичного прогноза у больных с многососудистым поражением коронарного русла. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	17
<i>Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.</i> Сравнительное исследование эффективности умеренного режима терапии симвастатином и аторвастатином у больных семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	22
<i>Эркабоев Ш.М., Амиркулов Б.Д., Курбанов Р.Д.</i> Оценка динамики качества жизни больных синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта после радиочастотной катетерной абляции. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	27
<i>Сайфиддинова Н.Б., Муллабаева Г.У., Зияева А.В., Сотимов Г.Б.</i> Влияние Флатерона на показатели липидного спектра и перекисного окисления липидов крови у больных, перенесших Q- волновой инфаркт миокарда. <i>Институт химико-растительных веществ АН РУз. Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	33
<i>Усманова З.А.</i> Взаимосвязь ультразвуковых показателей сосудистого ремоделирования с сывороточными биомаркерами у пациентов с каротидным атеросклерозом. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	38
<i>Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М.</i> Роль метаболических факторов в развитии эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью. <i>Ташкентский Педиатрический медицинский институт. Узбекистан</i> .....	42
<i>Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш.</i> Показатели липидного и углеводного обмена у детей и подростков узбекской популяции при метаболическом синдроме. <i>РСПМЦ Эндокринологии МЗ РУз., кафедра эндокринологии Таш ИУВ МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	47
<i>Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.</i> Регистр острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда в Узбекистане (РОКСИМ-Уз) – история и перспективы. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	51
<i>Матлубов М.М., Семенов А.А., Абдуллаев Н.А.</i> Состояние системы кровообращения и дыхания у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности. <i>ОАО Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии (г. Ташкент), Самаркандский Государственный медицинский институт (г. Самарканд). Узбекистан</i> .....	54
<b>ОБЗОРЫ НА АКТУЛЬНУЮ ТЕМУ</b>	
<i>Шарипов И.М.</i> Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце: взгляд на эволюцию. <i>Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	58
<i>Низамов У.И., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.</i> Состояние артериальной жесткости как критерий сосудистого старения. <i>Ташкентская медицинская академия; Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	63



<i>Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Ж., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Роль фармакогенетической терапии статинами в повышении эффективности лечения ишемической болезни сердца. Ташкентская медицинская академия; Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	73
<i>Эркабоев Ш.М. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	78

#### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Дадабаева Н.А., Шалаева Е.В., Халмухамедов Б.Т. Инфекционный эндокардит трехстворчатых клапанов у больного аномалией Эпштейна. Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	84
--	----

#### В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

<i>Хамидуллаева Г.А. Оптимизация диагностики и лечения гипертонической болезни на уровне первичного звена здравоохранения. Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	88
<i>Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т., Аминов А.А., Абдуллаева С.Я., Каримова Д.А., Ибрагимова И. Анализ качества оказываемой медицинской помощи больным ОКС/ОИМ в республиканских кардиологических учреждениях. Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан</i> .....	94
<i>Моисеев С.В., Макаров Е.А. Все ли мы знаем о низкомолекулярных гепаринах? Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова. Россия</i> .....	98

#### НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

<i>Национальные рекомендации «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции». Москва. 2013</i> .....	105
--	-----

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ Q-ВОЛНОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*МУЛЛАБАЕВА Г.У., КИЛИЧЕВ А.А., КУРБАНОВ Р.Д.*

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

**Q-ТИШЛИ ИНФАРКТ МИОКАРД ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ДИАСТОЛИК ФУНКЦИЯСИ ВА МИОКАРД ЭЛЕКТР БЕҚАРОРЛИГИ ОРАСИДАГИ БОҒЛИҚЛИК**

*Муллабаева Г.У., Киличев А.А., Курбанов Р.Д.*

**Мақсад:** Юрак ишемик касаллиги бор беморларда қоринчалар ритм бузилиши шаклинида аритмоген механизмлар ролини ўрганиш.

**Материал ва услублар:** Тадқиқотимизга 131 нафар бирламчи Q тишли инфаркт билан касалланган, 30 дан 69 ёшгачага ( $51,9 \pm 9,13$  еш) бўлган эркаклар жалб қилинди. Даволаниш фониди ҳамма беморларда ўткир Q тишли миокард инфарктининг 10–14 кунларида клиник текширув, шу жумладан бемор кўруви, анамнез, 12 тармоқли ЭКГ, ЭхоКГ, ЭКГ Холтер мониторинги ўтказилди.

**Натижалар:** Q-тишли миокард инфаркти билан огриган беморларда чап қоринча диастолик дисфункциясининг кучайиб бориши юрак ишемик касаллиги ва артериал гипертония узоқ давомийлигига боғлиқ. Диастолик дисфункциясининг чуқурлашиб бориши билан биргаликда чап қоринча систолик функциясининг чуқур бўзилиши учрайди. Q тишли миокард инфаркти беморларда оғир даражадаги диастолик дисфункция электр беқарорлиги билан узвий боғлиқ.

**Калит сўзлар:** диастолик дисфункция, миокард инфаркти, юрак ритм вариабеллиги.

### SUMMARY

**THE RELATIONSHIP OF DIASTOLIC HEART FUNCTION AND MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN PATIENTS WITH Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION**

*Mullabaeva G.U., Kilichev A.A., Kurbanov R.D.*

**Objectives:** To clarify the role of formation the arrhythmogenic mechanisms of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease, depending on the degree of left ventricular dysfunction.

**Materials and methods:** There 131 male patients with primary Q wave MI, aged 30 to 69 years ( $51,9 \pm 9,13$  years) were observed. At 10–14 days of acute myocardial infarction, all patients underwent clinical examination, including examination, medical history, ECG in 12 conventional leads, echocardiography, 24-hours ECG monitoring.

**Conclusion:** The progression of left ventricular diastolic dysfunction in patients with Q-wave myocardial infarction is associated with a longer history of coronary heart disease and hypertension. As worsening diastolic dysfunction a marked inhibition of left ventricular systolic function. Severe diastolic dysfunction in patients with Q-myocardial infarction is closely associated with myocardial electrical instability.

**Key words:** diastolic dysfunction, myocardial infarction, heart rhythm variability.

### РЕЗЮМЕ

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ Q-ВОЛНОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

*Муллабаева Г.У., Киличев А.А., Курбанов Р.Д.*

**Цель исследования.** Изучение роли аритмогенных механизмов формирования желудочковых нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени дисфункции левого желудочка.

**Материал и методы.** Нами обследованы 131 пациент мужского пола с первичным Q-волновым инфарктом миокарда. И в возрасте от 30 до 69 лет ( $51,9 \pm 9,13$  лет). На фоне проводимой терапии на 10–



14 суток острого инфаркта миокарда всем больным проводилось клиническое обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ, ХМЭКГ.

**Результаты.** Прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка у больных с Q-волновым инфарктом миокарда ассоциируется с более длительным течением ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. По мере усугубления диастолической дисфункции отмечается выраженное угнетение систолической функции левого желудочка. Тяжелая степень диастолической дисфункции у больных Q-волновым инфарктом миокарда тесно ассоциируется с электрической нестабильностью миокарда.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, инфаркт миокарда, вариабельность ритма сердца.

Основной проблемой у больных ишемической болезнью сердца, особенно после перенесенного инфаркта миокарда и развития ремоделирования левого желудочка, является предупреждение не только повторного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, но и нарушений ритма сердца [1, 2]. Взаимосвязь проаритмических показателей с показателями систолической функции достаточно четко определена, однако роль диастолической дисфункции в формировании электрической нестабильности миокарда остается невыясненной [3].

**Цель исследования.** Необходимо уточнить роль аритмогенных механизмов формирования желудочковых нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от степени дисфункции левого желудочка [4].

**Материал и методы.** Нами обследованы 131 пациент мужского пола с первичным Q-волновым инфарктом миокарда в возрасте от 30 до 69 лет ( $51,9 \pm 9,13$  лет). На стационарном этапе острого инфаркта миокарда лечение осуществлялось в соответствии с рекомендациями по ведению больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и включало тромболитическую терапию по показаниям, раннее назначение бета-адреноблокаторов, антиагрегантов, антикоагулянтов, нитратов, гиполипидемических средств, ингибиторов АПФ, петлевых диуретиков.

На фоне проводимой терапии на 10–14 суток острого инфаркта миокарда всем больным проводилось клиническое обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, ЭхоКГ, ХМЭКГ.

ЭхоКГ и доплерографическое исследование проводились на аппарате «Sonoline Versa Pro» по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [5]. Измерялись и рассчитывались следующие показатели: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ); конечный диастолический размер ЛЖ (КДР); конечный систолический размер (КСР) левого желудочка; фракция выброса (ФВ) левого желудочка; конечный диастолический объем левого желудочка (КДО); конечный систолический объем левого желудочка (КСО). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле R. Devereux и соавторов.

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 * ((\text{КДР} + \text{МЖПД} + \text{ЗСЛЖД})^3 - \text{КДР}) - 13,6 \text{ гр.}$$

При дальнейшем анализе использовались индексированные к площади поверхности тела (ППТ) показатели КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ММЛЖ.

Как показатель, в наибольшей степени отражающий процесс ремоделирования сердца, рассчитывали относительную толщину стенки (ОТС) по формуле  $(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДРЛЖ}$ . За повышение относительной толщины стенки принимались значения 0,45 и более.

Методом доплерэхокардиографии оценивалась диастолическая функция. Для характеристики диастолической дисфункции левого желудочка оценивались следующие показатели: максимальная скорость кровотока в фазу быстрого наполнения (пик E, см/с), максимальная скорость кровотока в систолу предсердия (пик A, см/с), их отношение (E/A). Признаком нарушения диастолической функции считалось уменьшение отношения E/A менее 1,0.

Для характеристики желудочковых экстрасистол (ЖЭ) использовались градационная классификация B. Lown (1971) и прогностическая классификация J. Bigger (1982). Почасовая качественная и количественная оценка ЖЭ проводилась в соответствии с градациями Lown-Wolf: 0-ЖЭ отсутствует, 1 – редкая желудочковая экстрасистолия; 2 – частая желудочковая экстрасистолия; 3 – полиморфные желудочковые экстрасистолы; 4А – парные желудочковые экстрасистолы; 4Б – групповые желудочковые экстрасистолы; 5 – ранние желудочковые экстрасистолы. Согласно классификации J. Bigger после перенесенного инфаркта миокарда к прогностически неблагоприятным желудочковым аритмиям (ПНЖА) относили желудочковые экстрасистолы > 10 в час, парные желудочковые экстрасистолы и групповые желудочковые экстрасистолы.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, STATISTICA 6 и Biostat. Отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  (критерий Пирсона). Количественные показатели представлены в виде  $M \pm SD$ . Корреляционные взаимосвязи исследовали с помощью регрессион-

ного анализа и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия между группами считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ . Период наблюдения составил 24 месяца.

**Результаты и обсуждение.** Несомненно, при прогрессировании коронарной болезни сердца характер показателей диастолы, ее функции претерпевают сложные изменения, связанные как с усугублением диастолических нарушений, так и развитием гемодинамических приспособительных реакций, действующих через повышение давления в левом предсердии и/или конечного диастолического давления левого желудочка и приводящих к формированию различных типов диастолической дисфункции: аномальной релаксации,

псевдонормального и рестриктивного [6, 7]. Для оценки взаимосвязи нарушений сократительной функции левого желудочка и диастолической дисфункции левого желудочка больные были разделены на 2 группы (табл. 1): группу с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса  $\geq 50\%$ ) и группу со сниженной фракцией выброса ( $< 50\%$ ). Анализ распространенности различных типов диастолической дисфункции левого желудочка показал, что тяжелые нарушения диастолической функции левого желудочка – псевдонормальный и рестриктивный типы достоверно чаще встречались в группе пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка.

Таблица 1

**Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка в группах больных с различной сократительной способностью левого желудочка**

Диастолическая дисфункция	ФВ ЛЖ $> 50\%$	ФВ ЛЖ $< 50\%$	P
Нарушение релаксации	36/80(45%)	44/80(55%)	0,27
Псевдонормальный	15/42(35,7%)	27/42 (64,3%)	0,016
Рестриктивный	4/25(16%)	21/25(84%)	0,00001

Все пациенты в зависимости от выраженности диастолической дисфункции левого желудочка были распределены на 3 группы:

I (n=80) – с нарушением релаксации; II (n=42) – с псевдонормальным типом; III (n=25) – с рестриктивным типом наполнения.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика групп с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка**

Показатели	I группа (n=80)	II группа (n=42)	III группа (n=25)
Передний	31/38%	28/66,6%*	18/72%**
Задний	49/61,2%	14/33,4%*	7/28%**
ГБ	72/90%	32/76,2%	20/80%
СД	6/7,5%	3/7,1%	3/20%**,***
Аневризма	24/30%	11/26,2%	13/52%
Тромболизис	11/13,7%	5/12%	3/12%
РПС	30/37,5%	17/40,1%	10/40%
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,05+3,84	27,7+3,74	30,51+4,95**,***
ОТС	0,40+0,10	0,34+0,09	0,35+0,10
иММЛЖ	133,35+37,69	132,3+34,52	141,58+38,39
иМПЖд	1,11+0,29	0,97+0,27	1,0472+0,37
иКДО	74,36+19,94	89,94+28,7*	93,79+36,35***
иКСО	38,53+16,41	48,97+20,38	50,92+23,47***
иКСОЛП, мл/м <sup>2</sup>	38,7±1,9	44,8±2,6	52,0±2,4**,***
ФВ, %	49,21596+11,57727	46,07571+9,322993	38,41823+12,06217**,***

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между I и II группами; \*\* –  $p < 0,05$  между II и III группами; \*\*\* –  $p < 0,05$  между I и III группами.

Анализ клинико-anamnestических показателей показал, что пациенты с тяжелой формой диастолической дисфункции левого желудочка чаще имели переднюю локализацию ИМ (72% против 38 и 66,6, соответственно I и II группам). Артери-

альная гипертензия в анамнезе с практически одинаковой частотой встречалась во всех сравниваемых группах, но необходимо отметить, что давность ее была достоверно выше в группах с III типом диастолической дисфункции левого же-



лудочка (9,5 против 4,9 и 6,5 лет, соответственно I и II группам,  $p < 0,05$ ). Сахарный диабет с достоверной частотой превалировал в группе больных с рестриктивным типом диастолической дисфункции левого желудочка (7,5, 7,1 против 20%). Аналогичная тенденция прослеживается в отношении давности ишемической болезни сердца до перенесенного инфаркта миокарда. Так, в группе с тяжелой диастолической дисфункцией левого желудочка она составила 10,8 лет против 4,1 и 6,5 лет в I и II группах соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия также выявлены в отношении показателя индекса массы тела (ИМТ). Так, в группе с рестриктивным типом наполнения он составил 30,5 кг/м<sup>2</sup> против 27,05 кг/м<sup>2</sup> в I и 27,7 кг/м<sup>2</sup> во II группах, соответственно.

Выявление и анализ вариантов ДД ЛЖ имеют важное клиническое значение, поскольку указывают на степень выраженности диастолических расстройств, способствующих формированию ХСН [8, 9, 10]. Поэтому считаем необходимым представить собственные данные по анализу основных показателей сократительной способности миокарда и геометрии левых камер сердца у наблюдаемых пациентов в зависимости от типа диастолической дисфункции. Анализ сократительной способности и геометрии левых камер сердца показал, что объемные показатели левого желудочка – индексированный конечно-диастолический объем и индексированный конечно-систолический объем в группе с псевдонормальным и рестриктивным типом были достоверно выше по сравнению с груп-

пой больных с нарушенной релаксацией. Так показатель индексированный конечно-диастолический объем в II, III группах превышал аналогичный показатель в I группе на 20 и 26%, а индексированный конечно-систолический объем на 27 и 32% соответственно ( $p < 0,05$ ).

В группе с рестриктивным типом диастолической дисфункции имели место нарастание дилатации полостей левых камер, снижение сократительной функции, увеличение массы левого желудочка, значимые отличия показателя сократительной функции левого предсердия. Отмечено наличие достоверной разницы показателя индексированного конечно-систолического объема левого предсердия ( $p < 0,05$ ) у больных при III типе диастолических нарушений в сравнении с аналогичными параметрами при других вариантах диастолической дисфункции левого желудочка.

Как известно, основной причиной ВСС у больных ИБС являются желудочковые тахикардии [Бокерия Л.А. и др., 1998]. Выявление больных с высоким риском развития злокачественных желудочковых нарушений ритма (ЖНР) – один из главных путей снижения частоты ВСС [Stern S., Tzivoni D., 1974; Wit A.L., Janse M. J., 1992]. Механизм повышения частоты выявления аритмий у пациентов ИБС, осложненной сердечной недостаточностью, по сравнению с больными, имеющими неосложненную ИБС, до сих пор не ясен. Ведущими в аритмогенезе при ХСН могут быть различные факторы, включающие ишемию или структурные изменения, такие как фиброз или кардиосклероз.

Таблица 3

**Желудочковые нарушения ритма сердца у больных с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка**

Показатель	Варианты нарушения диастолической функции левого желудочка		
	I группа	II группа	III группа
Число пациентов, n	80	42	25
Число больных с НРС, n	22	19	13
Анализ желудочковой экстрасистолии			
I градации, n/%	11/50%	5/25%	1/7,7%***
II градации, n/%	4/18,2%	4/20%	2/15,4%
III градации, n/%	6/27,3%	7/39%	4/30,8%
IV–V градаций, n/%	1/4%	3/16%	6/46,1%***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,05$  между I и III группами.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ на 12–14 суток инфаркта миокарда у 81 (57%) пациента выявлялись желудочковые аритмии, при этом у 54 (36,7%) пациентов она была расценена как потенциально опасные желудочковые аритмии. Сравнительный анализ структуры эктопической активности у больных Q-волновым инфарктом миокарда в зависимости от типа диастолической дисфункции левого желудочка показал, что желудочковая аритмия высоких градаций по

J Bigger в I группе отмечалась у 55,6%, во II и III группах в 81,2 и 78,5% случаев соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении желудочковой аритмии, согласно классификации Lown-Wolf. Так, желудочковая аритмия I класса выявлялась у 11 (50%), 5 (25%) и 1 (7,7%) пациентов, II класса у 4 (18,2%), 2 (20%) и 2 (15,4%) пациентов, III класса у 6 (27,3%), 7 (39%) и 4 (30,8%) пациентов, соответственно I, II и III группам. Желудочковая аритмия IV и V классов вы-



являлась у 1 (4,5%), 3 (16%) и 6 (46,1%) больных, соответственно I, II и III группам. Мы не отметили достоверной разницы в регистрации желудочковой экстрасистолии II и III градации между группами больных диастолической дисфункцией левого желудочка II и III типов, однако сложные формы желудочковой экстрасистолии чаще выявлялись именно при рестриктивном типе диастолических нарушений (46,1%) в сравнении с псевдонормальным типом (16,0%) ( $\chi^2=6,43$ ;  $p=0,01$ ).

**Заключение.** Прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка у больных с Q-волновым инфарктом миокарда ассоциируется с более длительным течением ишемической болезни сердца и артериальной гипертензией. По мере усугубления диастолической дисфункции отмечается выраженное угнетение систолической функции левого желудочка. Тяжелая степень диастолической дисфункции у больных Q-волновым инфарктом миокарда тесно ассоциируется с электрической нестабильностью миокарда.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болдуева С.А. Основные факторы, прогнозирующие риск внезапной смерти у больных, перенесших острый инфаркт миокарда / С.А. Болдуева, А.В. Шабров, Т.Я. Бурак и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8). – С. 39–45.
2. ACC/AHA/ESC. Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – Vol. 48. – P. 247–346.
3. Арболишвили Г.Н. Связь различных показателей variability ритма с механизмом смерти больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка/ Г.Н. Арболишвили, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – №7(4). – С. 172–178.
4. Moller J.E. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction/ J.E. Moller, G.A. Whalley, F.L. Dini et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2591–2598.
5. EAE/ASE recommendations. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography// *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 165–193.
6. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция / В.И. Капелько // *Кардиология*. – 2011. – №1. – С. 79–90.
7. Somaratne J.B., Whalley G.A., Poppe K.K., Gamble G.D., Doughty R.N. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:494–498.
8. Kindermann M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence?/M. Kindermann, J.C. Reil, B. Pieske et al. // *Trends Cardiovasc. Med*. – 2008. – Vol. 18(8). – P. 280–292.
9. Sohn D.W. Heart failure due to abnormal filling function of the heart/ D.W. Sohn // *J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 57 (2). – P. 148–159.
10. Andersen N.H. Diastolic dysfunction after an acute myocardial infarction in patients with antecedent hypertension/ N.H. Andersen, F.M. Karlsen, J.C. Gerdes et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. – Vol. 21. – P. 171–177.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ****СРОЖИДИНОВА Н.З., КУРБАНОВА Д.Р., ТУРСУНОВА Н.Б.****Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан****РЕЗЮМЕ****ЭССЕНЦИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯДА ЧАП ҚОРИНЧА ГИПЕРТРОФИЯСИНИНГ ИРСИЙ ДЕТЕРМИНАНТЛАРИ**  
**Срождинова Н.З., Курбанова Д.Р., Турсунова Н.Б.****Тадқиқот мақсади:** ЭГли беморларда РААС генларининг турли «шикастловчи» аллеларини ташувчилигига боғлиқ равишда АГ ва ЧҚГнинг ифодаланганлигини мавжуд ассоциацияларини аниқлаш.**Тадқиқот усуллари:** Ўзбек миллатига мансуб эркак жинсли I–II даражали ЭГли 172 бемор текширилди, ўртача ёши  $46,6 \pm 9,03$  й. Ядровий ДНКни қондаги лимфоцитлардан стандарт протокол асосида ажратилди. Полимераза занжирли реакция ёрдамида РААС генларига (AGT, ACE, AT1R, AT2R, CYP11B2) генотиплаш ўтказилди. Аллелларни аниқлаш учун махсус рестриктазалар қўлланилди.**Натижалар:** ЭГнинг ривожланиш хавфи ўзбек эркакларига ACE генининг D-аллели ва CYP11B2 генининг T-аллели билан боғлиқ. ЧҚГни ривожланиш хавфининг наслий детерминанти AGT генининг TT-генотиби эканлиги аниқланди. CYP11B2 генининг T-аллели ва AGT генининг T-аллелини бирга ташувчанлиги ДҚБ юқори кўрсаткичлари билан ассоцирлашади. **ACE генининг D-аллели ва AGT генининг T-аллелини ташувчанлиги ЧҚГ ривожланишига энг ёмон таъсир қиладиган комбинациядир.****Хулоса:** Ўзбек миллатига мансуб шахсларда ЭГ ва ЧҚГнинг ривожланиш хавфи ACE генининг D-аллели ва CYP11B2 генининг T-аллели ва AGT генининг T-аллели билан ассоцирлашади. РААС генларининг «шикастловчи» аллелларини ташувчилигини бирга келиши ЧҚГ юқори частотаси ва унинг ифодаланганлиги билан боғлиқ**SUMMARY****GENETIC DETERMINANTS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN ESSENTIAL HYPERTENSION****Srojidinova N.Z., Kurbanova D.R., Tursunova N.B.****Aim:** to evaluate of probable associations of hypertension intensity, LVH level subject to carriage of different number of «damaging» alleles of RAAS genes in patients with essential hypertension.**Materials and methods:** 172 Uzbek men with I–II degree of hypertension were observed, mean age  $46,6 \pm 9,03$  yr. Nuclear DNA from blood lymphocytes was extracted by standard protocol. Genotyping for RAAS genes (AGT, ACE, AT1R, AT2R, CYP11B2) polymorphisms was performed by PCR. Specific restriction enzymes were used for identification alleles.**Results:** Hypertension development risk in Uzbek men is associated with carrying of D-allele of ACE gene and T-allele of CYP11B2 gene. TT-genotype carrying of AGT gene is genetic determination of LVH developed risk. Combing carriage of T-allele of CYP11B2 gene and T-allele of AGT gene is associated with high level of DBP. Combined carriage of D-allele of ACE gene and T-allele of AGT gene is the most unfavorable in point of LVH development.**Conclusion:** Hypertension and LVH development risk in Uzbek patients is associated carrying of D-allele of ACE gene, T-allele of CYP11B2 gene and T-allele of AGT gene, respectively. Combing carriage of «damaging» alleles of RAAS genes is associated with high frequency of LVH and its intensity.**РЕЗЮМЕ****ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ****Срождинова Н.З., Курбанова Д.Р., Турсунова Н.Б.****Цель исследования.** Определить возможные ассоциации выраженности АГ, степени ГЛЖ в зависимости от носительства различного числа «повреждающих» аллелей генов-кандидатов РААС у больных с ЭГ.**Материал и методы.** Обследованы 172 этнических мужчин-узбеков, страдающих ЭГ I–II ст., средний возраст –  $46,6 \pm 9,03$  лет. Всем больным была проведена ЭхоКГ. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу. Путем ПЦР-амплификации изучали распределение полиморфизмов генов РААС (AGT, ACE, AT1R, AT2R, CYP11B2). Для идентификации аллелей применялись специфические рестриктазы.**Результаты.** Риск развития ЭГ у мужчин-узбеков ассоциирован с носительством D- аллеля гена ACE и T-аллеля гена CYP11B2. Носительство TT-генотипа гена AGT является генетическим детерминантом риска развития ГЛЖ. Парное носительство T-аллеля гена CYP11B2 и T-аллеля гена AGT ассоцииро-



валось с наиболее высокими значениями ДАД. Комбинированное носительство D-аллеля гена ACE и T-аллеля гена AGT было наиболее неблагоприятной комбинацией в отношении выраженности ГЛЖ.

**Выводы.** Риск развития ЭГ и ГЛЖ у лиц узбекской национальности ассоциируется с носительством D-аллеля гена ACE, T-аллеля гена CYP11B2, а также T-аллеля гена AGT соответственно. Комбинированное носительство «повреждающих» аллелей и генотипов генов РААС характеризуется более выраженной ГЛЖ.

Общепризнано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [6, 16]. В широко известном Framingham Heart Study показано, что повышение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на каждый 50 г/м увеличивает относительный риск для ССЗ в 1,5 раза у мужчин и 1,6 раза у женщин. Кроме того, при наличии ЭКГ-признаков ГЛЖ риск развития ИБС увеличивается в 3–5 раз, инфаркта миокарда – в 2–5 раз, стенокардии – в 1–6 раз, инсульта – в 6–10 раз, хронической сердечной недостаточности – в 6–17 раз, ССЗ – в 4–8 раз [21]. У больных АГ с ЭхоКГ установленной ГЛЖ частота 10-летней сердечно-сосудистой смертности составляет 14%, тогда как без ГЛЖ этот показатель значительно ниже – 0,5% [17]. Более того, наличие ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) ассоциируется с повышением риска развития желудочковых аритмий в 3 раза [24], а также внезапной смерти [13].

Рассматривая патогенетические аспекты развития ГЛЖ следует отметить, что в них участвуют множество механизмов. При этом ведущую роль в возникновении ГЛЖ отводят гемодинамическим факторам и нейрогуморальным воздействиям при участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС).

Накопленные данные по эпидемиологии сердечно-сосудистого ремоделирования и внедрение методов молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии изменений в сердечно-сосудистой системе [2].

Методами классической генетики изначально в оригинальных, а в последующем и в крупных популяционных исследованиях была показана роль наследования в развитии ГЛЖ. Наиболее убедительно в этом аспекте звучат данные, полученные на близнецах [3, 4, 41], которые свидетельствуют о том, что масса сердца на 60% и более имеет генетическую предрасположенность. Самостоятельная и независимая роль наследственности среди других известных детерминант ГЛЖ была продемонстрирована и во Фремингемском исследовании [30].

Одно из основных направлений в исследовании генетической природы ГЛЖ – изучение структурного полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих структуру и функцию белков, гормонов, ферментов регулирующих нейрогормональных

систем. В соответствии с современными знаниями ведущая роль в патогенезе ГЛЖ отводится гиперактивации РААС, функционирование которой генетически детерминировано.

**Цель исследования.** Определить возможные ассоциации выраженности АГ, степени ГЛЖ в зависимости от носительства различного числа «повреждающих» аллелей генов-кандидатов РААС у больных с ЭГ.

**Материал и методы.** В исследование были включены 172 этнических мужчин-узбеков, страдающих ЭГ I–II ст., средний возраст которых составил  $46,6 \pm 9,03$  лет, средняя длительность ЭГ –  $6,0 \pm 5,0$  лет.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате ультразвуковой системы «SONOLINE VERSA PRO» («SIEMENS», Германия) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в M- и B-режимах [35]. ММЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux B.R. и соавт. [11]. ГЛЖ устанавливали при  $\text{ММЛЖ} \geq 125 \text{ г/м}^2$  [23].

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Путем ПЦР-амплификации изучали распределение M235T-полиморфизма гена AGT [34], I/D-полиморфизма гена ACE [7], A1166C-полиморфизма гена AT1R [5], +1675 G/A-полиморфизма гена AT2R [26] и C-344T-полиморфизма гена CYP11B2 [18]. ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Для проведения ПЦР амплификации использовали GeneAmp® ПЦР система 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems). Для идентификации аллелей применялись специфические рестриктазы. В качестве повреждающих аллелей были T-аллель M235T полиморфизма гена AGT, D-аллель I/D-полиморфизма гена ACE, T-аллель C-344T-полиморфизма гена CYP11B2.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по стандартным программам из пакета «Microsoft Office Excel-2003» и «Biostatistics» для Windows (версия 4.03). Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения. Определяли: выборочное среднее арифметическое  $\bar{X}$ ; выборочное среднее квадратичное (стандартное) отклонение – SD; результаты представлены  $\bar{X} \pm \text{SD}$ . При

нормальном распределении для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых использовали t-критерий Стьюдента (2 группы) или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия F (более 2 групп).

Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий  $\chi^2$ . Рассчитывали относительный риск (OR) с использованием мультипликативной и аддитивной генетических моделей.

**Результаты.** В процессе расчета относительного риска (OR) с использованием мультипликативной и аддитивной генетических моделей определен риск развития ЭГ и ГЛЖ с участием изученных полиморфных маркеров генов РААС. Анализ показал, что риск развития ЭГ у мужчин-узбеков ассоциирован с носительством полиморфных маркеров генов ACE и CYP11B2:

D-аллеля: OR 2.42 (95% CI: 1.56-3.76), ID- и DD-генотипов гена ACE: OR 2.99 (95% CI: 1.53-5.84) и OR 1.64 (95% CI: 0.80–3,34) соответственно.

T-аллеля: OR 1.53 (95% CI: 1.01-2.33) и TT-генотипа гена CYP11B2: OR 1.82 (95% CI: 0.94-3.53).

Риск развития ГЛЖ был ассоциирован с носительством полиморфного маркера гена AGT, в частности TT-генотипа: OR 12.1 (95% CI: 0.71-204.74). В этой связи в качестве повреждающих

аллелей нами были определены D-аллель гена ACE, T-аллель гена CYP11B2, T-аллель гена AGT.

Носительство одного «повреждающего» аллеля было отмечено у 7(4,1%) больных, носительство двух «повреждающих» аллелей – у 52 (30,2%) больных, при этом наиболее часто встречались комбинации T-аллеля гена CYP11B2 с T-аллелем гена AGT, а также D-аллеля гена ACE с T-аллелем гена AGT и T-аллелем гена CYP11B2, частота которых в разрезе двойного носительства составила соответственно 22(42,3%), 17(32,7%), 13(25%). Носительство трех «повреждающих» аллелей отмечено у 89(51,7%) пациентов, при этом комбинация «T-аллель гена CYP11B2+T-аллель гена AGT+D-аллель гена ACE» была характерна для 64 (71,9%) в разрезе тройного носительства) и достоверно отличалось от носительства всех других возможных тройных комбинаций ( $\chi^2 = 161,076$ ;  $p=0.000$ ). Отсутствие «повреждающих» аллелей было выявлено лишь у 24 (13,9%) больных.

При проведении анализа возможных ассоциаций выраженности АГ, степени ГЛЖ в зависимости от носительства различного числа «повреждающих» аллелей выявлено, что с накоплением количества «повреждающих» генетических маркеров прослеживалась тенденция к росту САД и ДАД (табл.1). ГЛЖ была наиболее выражена в группе больных с носительством трех «повреждающих» аллелей (рис.1).

Таблица 1

**Параметры системной гемодинамики и маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования в зависимости от количества «повреждающих» аллелей генов РААС**

	I n=8 (1 аллель)	P (I–II)	II n=56 (2 аллеля)	P (II–III)	III n=83 (3 аллеля)	P (I–III)
САД мм рт. ст.	153,8±7,4	нд	157,3±12,6	нд	160,5±15,8	нд
ДАД мм рт. ст.	97,5±4,6	нд	100,8±8,6	нд	101,6±8,6	нд
ОТС	47,4±7,7	нд	48,4±6,8	нд	48,4±5,9	нд
ММЛЖ, г	262,4±53,0	нд	313,8±75,9	нд	330,7±95,2	0,025
иММЛЖ г/м <sup>2</sup>	137,0±26,7	нд	158,7±36,4	нд	166,0±48,4	0,052
КДО/ММЛЖ	0,450±0,08	нд	0,420±0,08	нд	0,416±0,07	нд
Е/А	1,25±0,3	нд	1,18±0,35	нд	1,13±0,34	нд
ВИР, мсек	0,111±0,018	нд	0,122±0,03	нд	0,122±0,04	нд

*Примечание:* P – достоверность различий между группами II и III в соответствии с критерием Стьюдента, между I и остальными группами по Манна–Уитни.

Для более глубокого анализа вклада конкретного «повреждающего» аллеля в процессы становления АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования нами был проведен сравнительный анализ в подгруппах по парному носительству изучаемых генетических маркеров (табл. 2). Как свидетельствуют полученные результаты, парное носительство T+T-аллелей генов CYP11B2 и AGT ассоциировалось с наиболее высокими значениями ДАД. Носительство D+T-аллелей генов ACE и AGT – наиболее неблагоприятная

комбинация в отношении выраженности ГЛЖ, что принимало достоверный характер по сравнению с комбинацией аллелей D+T генов ACE и CYP11B2, свидетельствуя о возможной приоритетной роли T-аллеля гена AGT в данных процессах. Сравнивая исследуемые параметры в группах с двойной комбинацией генетических маркеров и группой их тройного сочетания, мы не нашли усиливающих влияний комбинации D+T+T-аллели генов ACE, CYP11B2 и AGT на выявленные особенности.

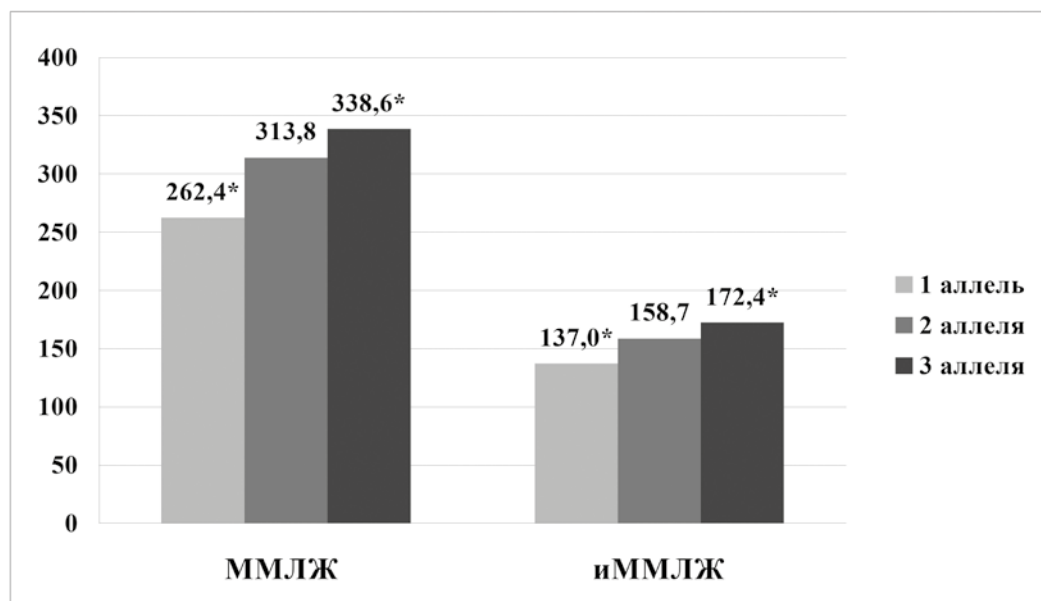


Рис. 1. Выраженность ГЛЖ в зависимости от количества «повреждающих» аллелей генов РААС.

Полученные данные ассоциируются с результатами расчета риска развития ГЛЖ и ЭГ с использованием аддитивной и мультипликативной генетических моделей. В частности, OR развития ГЛЖ составил 12,1 (95% CI: 0.71-204.74) при носительстве ТТ-генотипа М235Т полиморфного маркера

гена AGT, а OR развития ЭГ составил 2,42 (95% CI: 1.56-3.76) при носительстве D-аллеля гена ACE. Возможно, что указанное выше и определило аддитивность эффектов комбинированного носительства «повреждающих» аллелей генов ACE и AGT на развитие ГЛЖ при ЭГ.

Таблица 2

Параметры системной гемодинамики и маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования в зависимости от особенности комбинаций «повреждающих» аллелей генов РААС

Параметры	344Т+235Т I гр. (n=22)	P (I-II)	D+344Т II гр. (n=13)	P (II-III)	D+235Т III гр. (n=17)	P (I-III)	F/P (I, II, III)
САД, мм рт.ст.	159,5±13,6	Нд	158,3±15,3	Нд	156,2±10,5	Нд	<u>0.299</u> 0,743
ДАД, мм рт.ст.	103,5±9,3	Нд	101,7±8,4	Нд	97,1±5,9	0,019	<u>3.031</u> 0,058
ОТС	47,9±4,7	Нд	46,8±6,3	Нд	49,6±8,7	Нд	<u>0.684</u> 0,509
ММЛЖ, г	301,4±69,0	Нд	287,2±72,8	0,049	336,4±69,3	Нд	<u>2.343</u> 0,107
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	153,7±34,2	Нд	142,8±34,7	0,048	169,1±34,5	Нд	<u>2.236</u> 0,118
КДО/ММЛЖ	0,42±0,06	Нд	0,45±0,09	Нд	0,41±0,09	Нд	<u>1.000</u> 0,375

**Обсуждение.** ГЛЖ – наиболее характерное поражение сердца при ЭГ, ее наличие рассматривается как независимый фактор риска развития коронарных событий, инсульта [21]. Как отмечалось выше, среди генов-кандидатов, структурный полиморфизм которых ассоциируется с процессами ремоделирования сердца, ведущее место занимают гены компонентов РААС. Среди большого числа кандидатных генов, кодирующих функционирующие РААС, большой интерес вызывают гены, коди-

рующие ее основные компоненты: AGT, ACE, AT1R, AT2R, CYP11B2. Экспрессия совокупности генов, определяющих профиль РААС, реализуется в фенотипе высоким уровнем АД и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [8, 27, 37].

Предпосылками к поиску генетических детерминант развития ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что:



- у экспериментальных животных с генетической АГ ремоделирование сердца и сосудов может опережать развитие АГ [20, 28];
- у экспериментальных животных до 75% индивидуальных колебаний массы сердца может быть объяснено генетической предрасположенностью [39], при этом некоторые линии нормотензивных животных имеют гипертрофию сердца [14];
- у нормотензивных лиц с отягощенной наследственностью по ЭГ наблюдаются более высокие значения массы миокарда левого желудочка, чем в контроле [9, 12, 25, 31];
- у больных ЭГ так же, как и в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к ГЛЖ [30, 37];
- некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что масса миокарда может «предсказывать» развитие АГ [11, 10, 22, 32];
- морфологический вариант ремоделирования сосудов при генетической АГ у экспериментальных животных аналогичен таковому при ЭГ, но не может быть воспроизведен при создании экспериментальной гипертензии [33];
- наконец, ГЛЖ является достаточно частой находкой среди лиц с отсутствием гемодинамических причин к ее развитию [21, 36].

При исследовании M235T полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух Т-аллелей приводило к существенному повышению уровня ангиотензиногена в плазме, что ведет к увеличению содержания ангиотензина II, чем многие авторы объясняют ассоциацию этого полиморфизма с артериальной гипертензией [15, 38, 42].

Гомозиготные по D-аллелю гена АПФ гипертоники имели большую ММЛЖ, чем пациенты с II-генотипом [29]. Найдена ассоциация полиморфизма гена ACE с концентрической ГЛЖ у пациентов с АГ в японской и российской популяциях [1, 40].

В работе T. Kuznetsova et al. [19], выполненной по Европейскому проекту EROGH, изучалась рас-

пространенность и ассоциативная связь генов AT1R и AT2R с ГЛЖ у представителей трех популяций. При этом выявлена ассоциация +1675 G/A полиморфизма с повышением иММЛЖ у носителя G-аллеля по сравнению с носителями A-аллеля, при этом эта взаимосвязь усиливалась соответственно повышению экскреции натрия.

Проведенные нами исследования позволили заключить, что риск развития ЭГ и ГЛЖ у лиц узбекской национальности ассоциируется с носительством D-аллеля I/D-полиморфного маркера гена ACE, Т-аллеля С344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2, а также Т-аллеля M235Т-полиморфного маркера гена AGT соответственно. В этой связи в качестве повреждающих аллелей нами были определены: D-аллель гена ACE, Т-аллель гена CYP11B2, Т-аллель гена AGT.

Носительство D+Т-аллелей генов ACE и AGT – наиболее неблагоприятная комбинация в отношении выраженности ГЛЖ. Полученные данные ассоциируются с результатами расчета риска развития ГЛЖ и ЭГ с использованием аддитивной и мультипликативной генетических моделей. В частности, OR развития ГЛЖ составил 12,1 (95% CI: 0.71-204.74) при носительстве TT-генотипа M235T-полиморфного маркера гена AGT, а OR развития ЭГ составил 2,42 (95% CI: 1.56-3.76) при носительстве D-аллеля гена ACE. Возможно, указанное выше и определило аддитивность эффектов комбинированного носительства «повреждающих» аллелей генов ACE и AGT на развитие ГЛЖ при ЭГ.

**Выводы.** Таким образом, риск развития ЭГ и ГЛЖ у лиц узбекской национальности ассоциируется с носительством D-аллеля I/D-полиморфного маркера гена ACE, Т-аллеля С344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2, а также Т-аллеля M235Т-полиморфного маркера гена AGT соответственно. Характерна выраженная тенденция к комбинированному носительству «повреждающих» аллелей и генотипов генов РААС у лиц узбекской национальности, страдающих ЭГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология. 2001; 6:25–30.
2. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2002, том 4 (№3).
3. Bielen E., Fagard R., Amery A. Inheritance of heart structure and physical exercise capacity: a study of left ventricular structure and exercise capacity in 7-year-old twins. Eur Heart Journal 1990; 11: 7–16.
4. Bodurtha J.N., Mosteller M., Hewitt J.K. et al. Genetic analysis of anthropometric measures in 11-year old twins: the Medical College of Virginia Twin Study. Pediatric Research 1990; 28: 1–4.
5. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension. 1994; 24: 63–69.
6. Brown D.W., Giles W.H., Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and effect of hypertension. //Am. Heart J. – 2000. – №140. – P. 848–856.



7. Cambian F., Poirier O., Lecerf L. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme in a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992; 359: 641–644.
8. Corvol P., Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocrine Reviews*. 1997; 18: 662–627.
9. De Leonardis V., De Scalzi M., Falchetti A. et al. Echocardiographic evaluation of children with and without family history of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 305–8.
10. De Simone G., Devereux R.B., Poman M.J. et al. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predict arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 202–9.
11. Devereux R.B., de Simone G., Koren M.J. et al. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4: 603–607.
12. Galderisi M., Celentano A., Tammaro P. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in offspring of hypertensive patients. Relation to left ventricular structure and function. *Am J Hypertension* 1993; 6: 114–20.
13. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – №32. – P. 1454–1459.
14. Hendley E.D., Holets V.R., McKeon T.W., McCarty R. Two new Wistar-Kioto rat strains in which hypertension and hyperactivity are expressed separately. *Clin Exp Hypertens* 1991; 13: 939–45.
15. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. *Therapie*. 1998; 53(3): 271–277.
16. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. // *J. Hum. Hypertens.* – 2000. – № 14. – P. 83–90.
17. Korner P.I., Jennings G.L. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension. // *J. Hypertens.* – 1998. – № 16. – P. 715–723.
18. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L., Koskinen P. et al. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. // *Circulation.* – 1998. – №97. – P. 569–575.
19. Kuznetsova T., Staessen J.A., Lutgarde Thijs, Olszanecka A., Ryabikov A., Tikhonov V. et al. Left Ventricular Mass in Relation to Genetic Variation in Angiotensin II Receptors, Renin System Genes, and Sodium Excretion. *Circulation* 2004; 110: 2644–2650.
20. Lee RMKW. Vascular changes at the prehypertensive phase in the mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Blood vessels* 1985; 22: 105–26.
21. Levy D., Savage D.D., Garrison R.J., Anderson K.M., Kannel W.B., Castelli W.P. Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – №59. – P. 956–960.
22. Mahoney L.T., Schieken R.M., Clarke W.R. et al. Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. The Muscatine Study. *Hypertension* 1988; 12: 206–13.
23. Mancia G., Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens.* – 2007. – №28. – P. 1462–1536.
24. Mc Lenachan J.M., Herderson E., Morris K.I., Dargie H.J. Ventricular arrhythmial in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – №317. – P. 787–792.
25. Mo R., Nordrehaug J.E., Omvlik P. et al. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in offsprings of hypertensive families. *Blood pressure* 1995; 4: 16–22.
26. Mühlbauer S., Wolfarth B. Genetic polymorphisms and left ventricular mass in elite endurance athletes. *Deutsche zeitschrift für sportmedizin.* – 2002; 53(12): 376–381.
27. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. The ACE Deletion Insertion Polymorphism and Hypertension: on Association Analysis in the Framingham Heart Study. ACC, 46-th An. Scientific Session. 1997; Abstr. P. 724–732.
28. Pang S.C., Long C., Poiner M. et al. Cardiac and renal hyperplasia in newborn genetically hypertensive rats. *J Hypertens Suppl* 1986; 4S119–S122.
29. Perticone F., Ceravolo R., Cosco C. et al. Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 29: 365–369.
30. Post W.S., Larson M.G., Myers R.H. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997; 30: 1025–8.
31. Radice M., Alli C., Avanzini F. et al. Index of left ventricular hypertrophy in adolescents predispose to the development of arterial hypertension. *G Ital Cardiol* 1985; 15: 370–74.
32. Radice M., Alli C., Avanzini F. et al. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension. *Am Heart J* 1986; 111: 115–20.
33. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension.* 1996; 28: 785–90.



34. Russ A.P., Maez W., Ruzicka V. et al. Rapid detection of the hypertension associated Met235Agt; Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 609–610.
35. 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. – №58. – P. 1072–1082.
36. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. The Tomso Sudy. *Eur Heart J* 1999; 20: 429–38.
37. Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C. et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1685–91.
38. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Agerholm-Larsen B. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension.* 2001; 37(3):875–81.
39. Tanase H., Yamori Y., Hansen C.T., Lovenberg W. Heart size in inbred strains of rats. Part 1. Genetic determinants of the development of cardiovascular enlargement in rats. *Hypertension* 1998; 4: 864–72.
40. Ueno H., Takata M., Yasumoto K. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and geometric patterns of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Jpn Heart J.* 1999; 40: 589–598.
41. Verhaaren H.A., Schieken R.M., Mosteller M., Hewitt J.K., Eaves L.J., Nance W.E. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia Twin Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 661–8.
42. Winkelmann B.R., Russ A.P., Nauck M. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1999; 137(4 Pt 1): 698–705.



## ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГОДИЧНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

**НИКИШИН А.Г., АБДУЛЛАЕВА С.Я., ПИРНАЗАРОВ М.М., ПУЛАТОВА М.Т., ИБРАГИМОВА Э.Т.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### КОРОНАР ҚОН ТОМИРЛАРИДА КЎПЛАБ ЖАРОҲАТИ АНИҚЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЙИЛЛИК САЛБИЙ ОҚИБАТЛАРНИ ЛАБОРАТОР ОМИЛЛАРИ

*Никишин А.Г., Абдуллаева С.Я., Пирназаров М.М., Пулатова М.Т., Ибрагимова Э.Т.*

Мақолада коронар қон томирларни кўплаб жароҳатлари ва моддалар алмашуви, ва шу қаторда липид профили бузилиши бўлган беморларда юрак ишемик касаллигини кечиши таҳлил қилинмоқда. Тақдиротга 2014 йилда РИКМда стационар даволанган, икки жинсдан иборат, чап коронар артерия стволи ва 2 ёки ундан кўп коронар қон томирларда аниқланган 156-та бемор киритилган. Авторлар томонидан, коронар қон томирларида кўплаб жароҳати аниқланган беморларда юқори зичликдаги липопротеидлар миқдорининг камайиши қайта госпитализацияга сабаб бўлиши кўрсатилган. Яна ушбу беморларда аспаратаминотрансферазани салбий оқибатларга олиб келиши ҳам кўриб чиқилди.

### SUMMARY

#### LABORATORY PREDICTORS OF UNFAVORABLE ONE-YEAR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

*Nikishin A.G., Abdullayeva S.Ya., Pirnazarov M.M., Pulatova M.T., Ibragimova E.T.*

The article analyzes the peculiarities of the course of coronary heart disease in patients with multivessel coronary disease and no compensated metabolic disorders, in particular lipid profile. The study included 156 patients of both sexes with lesions of the left main coronary artery, in combination with the defeat of two or more coronary arteries according to coronary arteriography were hospitalized in RSCC in 2014. The authors found that reduced levels of high density lipoprotein, is a predictor of re-hospitalization associated with coronary insufficiency, in patients with multivessel coronary disease. Also, do not exclude the possibility of considering aspartate aminotransferase as a predictor of unfavorable outcomes in patients with multivessel coronary disease.

### РЕЗЮМЕ

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГОДИЧНОГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА

*Никишин А.Г., Абдуллаева С.Я., Пирназаров М.М., Пулатова М.Т., Ибрагимова Э.Т.*

В статье анализируются особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и некорректированным нарушением обмена веществ, в частности липидного профиля. В исследование включены 156 больных обоего пола с поражением ствола ЛКА в сочетании с поражением двух и более коронарных артерий по данным коронарографического исследования, находившихся на стационарном лечении в РСЦК в течение 2014 года. Авторами установлено, что пониженный уровень липопротеидов высокой плотности является предиктором повторной госпитализации, связанной с коронарной недостаточностью, у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Также не исключается возможность рассмотрения аспаратаминотрансферазы в качестве предиктора неблагоприятных исходов у больных с многососудистым поражением коронарного русла.

**М**ногососудистое поражение коронарных артерий – мощный фактор неблагоприятного прогноза у больных ИБС, связанный с ишемией, развитием ХСН [4]. Однако зачастую многососудистые изменения коронарного русла обнаруживаются «случайно» у относительно стабильных больных, не переносивших ИМ, с высокой толерантностью к физической нагрузке. Какие дополнительные факторы оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания не вполне ясно. Коррекция многососудистого поражения предполагает стентирование ЛА и назначение двухком-

понентной антиагрегантной терапии, коррекцию ХСН. Нет определенного ответа: имеется ли связь между некорригированным нарушением липидного обмена, нарушением углеводного обмена, анемией, воспалением и годичным прогнозом у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла.

**Цель исследования.** Изучение особенностей течения ишемической болезни сердца у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и некорректированным нарушением обмена веществ, в частности липидного профиля.



**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное исследование 156 больных с поражением ствола ЛКА в сочетании с поражением двух и более коронарных артерий по данным коронарографического исследования, находившихся на стационарном лечении в РСЦК в течение 2014 года.

По данным 12-месячного наблюдения в зависимости от исходов больные были разбиты на две группы: благоприятного и неблагоприятного исхода через 3 месяца от начала исследования, с дальнейшим контролем в течение года. Понятие «неблагоприятный исход» включало в себя развитие одного из следующих событий: летальный исход, повторный ИМ (нефатальный), прогрессирование коронарной недостаточности, развитие и прогрессирование сердечной недостаточности (СН) (по данным ШОКС в модификации В. Мареева), повторные госпитализации. В группу с благоприятным течением вошли 112 больных, а в группу с неблагоприятными исходами 44 пациента.

Изучались показатели липидного спектра, в частности уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности, а также коэффициент атерогенности, некоторые показатели биохимии: аланин и аспартатаминотрансферазы, билирубин, мочевины, креатинин. Скорость клубочковой фильтрации подсчитывалась по формуле Кокрофта–Гауфта. Также рассматривались: уровень гемоглобина,

гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, сахар крови натощак и через 2 ч после еды, гликированный гемоглобин, ПТИ, МНО и фибриноген.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением специализированной программы Statistica 6.0, а также MS Excel 2007. В связи с тем, что полученные данные относились к разряду непараметрических, для подсчета достоверности результатов были использована четырехпольная таблица и критерий Фишера.

**Результаты исследования.** Средний возраст пациентов в группе с благоприятными исходами был значимо больше  $62,1 \pm 6,54$  и  $59,2 \pm 4,9$  лет, соответственно ( $p=0,02$ ), что приводит нас к мысли – возраст не является основным фактором риска неблагоприятных исходов у больных с многососудистыми поражениями коронарного русла. Также хотелось бы отметить преобладание лиц мужского пола в группе с неблагоприятными исходами ( $P=0,002$ ). ОКС/ОИМ при госпитализации был диагностирован у 28 (25%) и 15 (34,1%) ( $P=0,25$ ) больных соответственно. Не было зафиксировано значимых различий между группами и в отношении таких заболеваний, как стабильная стенокардия, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, признаки ОСН, ХСН и угрожающие нарушения ритма сердца при госпитализации (ЖЭ 3–5 класса, ФЖ, ФП), а также ОНМК и анемия в анамнезе.

Таблица 1

Общие данные

Параметр	Группа благоприятных исходов $n=112$	P м/у группами	Группа неблагоприятных исходов $n=44$
Возраст	$62,1 \pm 6,54$	0,02	$59,2 \pm 4,9$
Пол	$0,976 \pm 0,05$	0,002	$0,993 \pm 0,01$
Рост см	$167,89 \pm 5,09$	0,16	$169,88 \pm 5,17$
Вес кг	$83,44 \pm 10,54$	0,55	$84,9 \pm 10,4$
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	$29,5 \pm 3,5$	0,88	$29,3 \pm 3,2$
ОКС, ОИМ при госпитализации	28 (25%)	0,25	15 (34,1%)
Стабильная стенокардия при госпитализации	84 (75%)	0,37	29 (65,9%)
Признаки ОСН при госпитализации	2 (1,78%)	0,52	0
Признаки ХСН при госпитализации	105 (75%)	0,5	40 (90,9%)
Гипертоническая болезнь	100 (89,3%)	0,54	39 (88,6%)
Хроническая болезнь почек при госпитализации	1 (0,89%)	0,71	0
Сахарный диабет	34 (30,3%)	0,5	14 (31,8%)
Угрожающие нарушения ритма сердца при госпитализации (ЖЭ 3–5 класса, ФЖ, ФП)	8 (7,14%)	0,46	4 (9,1%)
Аневризма ЛЖ	5 (5,3%)	0,03	7 (16%)
ОНМК в анамнезе	4 (3,6%)	0,3	3 (6,8%)
Анемия в анамнезе	3 (2,7%)	0,37	0
АВ блокада 2–3 степени, в т.ч. транзиторная	3 (2,67%)	0,68	1 (2,27%)

Примечание: Различия статистически достоверны при  $P > 0,05$ .

## Лабораторные данные

Параметр	Группа благоприятных исходов n=112	P м/у группами	Группа неблагоприятных исходов n=44
ОХС мг/дл	204,94±43,94	0,17	220,7±59,1
ТГ мг/дл	182±72,24	0,31	210,8±111,34
ЛПВП мг/дл	36,69±6,47	0,03	33,65±5,28
ЛПОНП мг/дл	36,37±14,34	0,31	42,1±22,3
ЛПНП мг/дл	131,74±33,61	0,13	145,2±48,95
КА>3	4,71±1,06	0,029	5,2±1,27
Гемоглобин г/л	131,05±13,12	0,004	139,7±12,5
Лейкоциты *10 <sup>9</sup> /л	8,02±2,41	0,38	6,8±0,8
СОЭ мм/ч	13,58±7,3	0,63	16,37±9,6
Гематокрит %	37,6±2,56	0,87	37,7±1,1
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	231,534±63,8	0,98	236±28
АЛТ У/л	28,81±12,1	0,05	39,38±20,7
АСТ У/л	30,51±16,2	0,38	36,73±20,6
Билирубин ммоль/л	16,19±6,47	0,07	13,6±3,34
Мочевина ммоль/л	7,42±1,93	0,49	7,79±1,9
Креатинин мкмоль/л	95,7±16,3	0,3	101,7±19,3
КК (Кокрофт) мл/мин	84,66±20,36	0,31	106,18±43,9
Сахар крови натощак ммоль/л	6,73±2,12	0,9	6,9±2,2
Сахар крови ч/з 2 ч п/еды ммоль/л	11,78±4,168	0,6	10,23±3,9
Гликированный Hb %	8,8±2,4	0,9	8,95±2,45
ПТИ	66,94±29,18	0,5	64,6±31,81
МНО	6,27±9,46	0,1	17,6±26,8
Фибриноген г/л	3,1±0,67	0,15	3,6±1,13

Примечание: Данные статистически достоверны при P>0,05.

По нашим данным различия рутинных лабораторных показателей в целом достаточно предсказуемы в обеих группах и подтверждают ранее известные данные о кардиопротективной функции липопротеидов высокой плотности [2] и отрицательном влиянии повышения коэффициента атерогенности на течение ИБС. Обращает на себя внимание повышенный уровень АЛТ в группе с неблагоприятными исходами (39,4±20,7 к 28,8±12,1, соответственно P=0,05). В группе с благоприятными

исходами регистрируется низкий уровень гемоглобина. После исключения трех случаев анемии достоверное различие между группами сохранялось: 131,05±13,12 к 139,7±12,5, с P=0,004 с включенной анемией и 132,53±12,01 к 139,7±12,5, с P=0,012 после исключения из выборки пациентов с анемией.

Для уточнения значения дислипидемии все больные были разбиты на группы: ЛПВП<40 мг/дл и ЛПВП>40 мг/дл, а также ЛПНП<100 мг/дл и ЛПНП>100 мг/дл.

Таблица 3

## Исходы в группах с дислипидемиями

Исходы	ЛПВП<40 мг/дл n=66	P м/у группами	ЛПВП>40 мг/дл n=25	ЛПНП<100 мг/дл n=26	P м/у группами	ЛПНП>100 мг/дл n=65
смерть ОИМ	3 (4,5%)	0,39	0	0	0,37	3 (4,6%)
повт. госп. (ИБС)	8 (12,1)	0,26	1 (4%)	4 (15,4%)	0,26	5 (7,7%)
повт. госп. (ХСН)	5 (7,6%)	0,21	0	0	0,19	5 (7,7%)
стенокардия	7 (10,6%)	0,54	2 (8%)	5 (19,2%)	0,1	4 (6,2%)
ХСН	6 (9,1%)	0,4	1 (4%)	3 (11,5%)	0,34	4 (6,2%)
благополучно	34 (51,5%)	0,3	17 (68%)	14 (53,8%)	0,49	38 (58,5%)
ходит < 1 км/сут	22 (33,3%)	0,35	6 (24%)	7 (26,9%)	0,45	21 (32,3%)
ходит 1–3 км/сут	23 (34,8%)	0,23	13 (52%)	11 (42,3%)	0,53	26 (40%)
ходит 3–5 км/сут	4 (6,1%)	0,32	3 (12%)	2 (7,7%)	0,7	5 (7,7%)

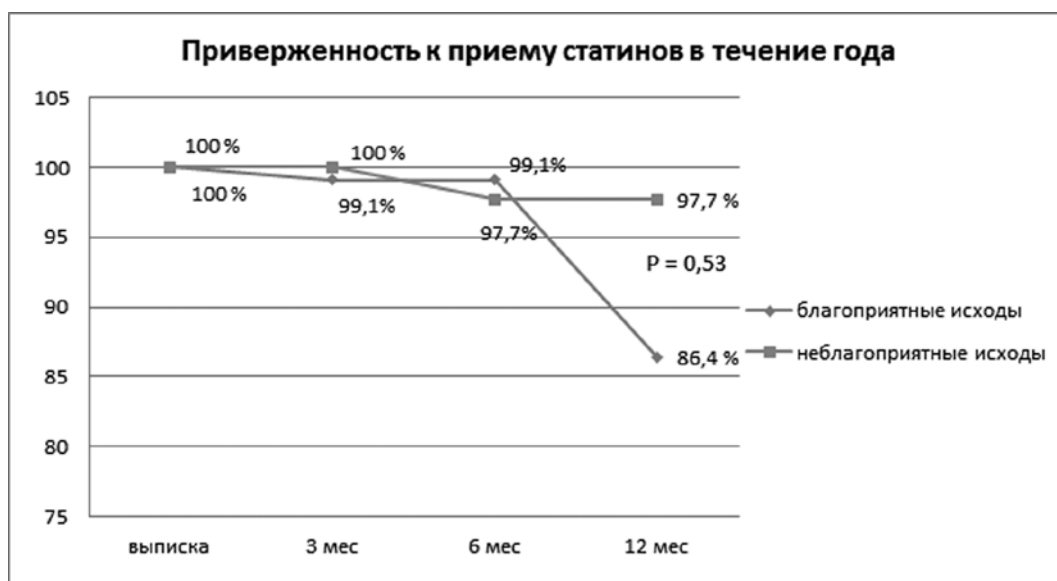
Примечание: Данные статистически достоверны при P>0,05.

В связи с тем, что в выборке участвовали пациенты, которым выполнялась коронароангиография за период с января по август 2014 года, вовлечь в подсчет исходов за 12 месяцев всю когорту не удалось. Поэтому была исключена часть больных, у которых на момент обработки данных не исполнилось 12 месяцев с момента первичной регистрации. По этой причине выборка пациентов получилась небольшой и неравномерной, что не позволило зафиксировать достоверность полученных результатов. Однако хотелось бы подчеркнуть, что все 3 наблюдавшиеся смертные случаи были в группах с дислипидемиями (ЛПВП < 40 мг/дл и ЛПНП > 100 мг/дл).

Что касается лабораторных показателей, то здесь ожидаемо зафиксирована прямая связь уровня липопротеидов высокой и низкой плотно-

сти и общего холестерина, а также коэффициента атерогенности. Помимо этого нами регистрируется значимое снижение уровня тромбоцитов ( $207 \cdot 10^9/\text{л}$  к  $247 \cdot 10^9/\text{л}$ , с  $P=0,04$ ) и ферментов печени, в частности АСТ, в группе ЛПНП < 100 мг/дл ( $22,1 \text{ U/l}$  к  $33,6 \text{ U/l}$  с  $P=0,003$ ). Также наблюдается высокая обратная корреляция между уровнем ЛПВП и показателями уровня сахара в крови, в особенности гликированного гемоглобина: коэффициент Пирсона составил  $-0,74204$ .

Помимо этого хотелось бы отметить значительное снижение приверженности к терапии, в особенности приема статинов, в течение года. Причем в группе с благоприятными исходами, эта отрицательная наклонность выражена даже больше, нежели в группе с неблагоприятными исходами (см. рис.).



**Обсуждение.** Общеизвестна тесная обратная связь между уровнем ХС ЛПВП и риском ИБС. По данным результатов трех больших эпидемиологических исследований (Framingham, LRS Prevention Mortality-Followup Study, MRFIT) сделано заключение, что повышение ХС ЛПВП на 1 мг/дл ( $0,026 \text{ ммоль/л}$ ) сопряжено со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний на 1,9–2,9% [4]. По нашим данным, различия рутинных лабораторных показателей в целом достаточно предсказуемы в обеих группах и подтверждают ранее известные данные о кардиопротективной функции липопротеидов высокой плотности [2] и отрицательном влиянии повышения коэффициента атерогенности на течение ИБС. Механизм обратной взаимосвязи между ХС ЛПВП и ИБС не вполне ясен. Однако мы наблюдаем прямую связь между уровнем ЛПВП и ОХС, в особенности триглицеридов и ЛПНП ( $P=0,0002$ ), в связи с чем предположение о том, что концентрация ХС ЛПВП – это лишь реципроктное отражение уровня атерогенных ЛП, представляется нам маловероятным. Не

исключается возможность прямого защитного действия ЛПВП на артериальную стенку с помощью транспорта ХС из артериальной стенки в печень или ингибирования окисления ЛПНП.

Обращают на себя внимание ферменты печени, в частности повышенный уровень АЛТ в группе с неблагоприятными исходами, а также прямая корреляция уровня АСТ и липопротеидов низкой плотности.

Хотелось бы напомнить, что повышение АСТ в крови, помимо поражения печени, наблюдается также и в случае инфаркта миокарда (общеизвестный индекс Ритиса), стенокардии и сердечной недостаточности. При этом назначенная терапия и приверженность к ней (в особенности к статинам) между группами значимо не различалась. В связи с этим вероятность влияния приема высоких доз статинов на повышение уровня ферментов также весьма мала. Поэтому не исключается возможность рассмотрения аспартатаминотрансферазы в качестве предиктора неблагоприятных исходов у больных с многососудистым поражением коронарного русла.



Также нами зафиксирована высокая обратная корреляция между уровнем ЛПВП и показателями уровня сахара в крови, в особенности гликированного гемоглобина: коэффициент Пирсона составил  $-0,74204$ , что согласовывается с клиническими рекомендациями ADA (American Diabetes Association) [1] по диагностике, лечению и профилактике сахарного диабета 2013 года: низкий уровень ЛПВП является основанием для периодического скрининга на сахарный диабет и иные нарушения углеводного обмена.

#### ВЫВОДЫ

1. Пониженный уровень липопротеидов высокой плотности является предиктором повторной госпитализации, связанной с коронарной недостаточностью, у больных с многососудистым поражением коронарного русла.
2. Не исключается возможность рассмотрения аспартаминотрансферазы в качестве предиктора неблагоприятных исходов у больных с многососудистым поражением коронарного русла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013 Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
2. Castelli, W.P., Garrison, R.J., Wilson, P.W., et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. // JAMA. – 1986. – Vol. 256. – P. 2835–2838.; Gordon, T., Castelli, W.P., Hjortland, M.C., et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. // Am. J. Med. – 1977. – Vol. 62. – P. 707–714.
3. Акберов Р.Ф., Шарафеев А.З, Михайлов М.К., Зыятдинов К.Ш., Коробов В.В., Абашев, А.Р. Сафиуллина Л.Р. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения: монография /. — Казань: Идел-пресс, 2008. — 214 с.
4. Перова Н.В. Место диагностики атерогенных дислипидемий в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце.— 2002. — Т. 1. — № 3. — с. 126–127.



## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УМЕРЕННОГО РЕЖИМА ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ И АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ СЕМЕЙНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

ХОШИМОВ Ш.У., АХМЕДОВА Ш.С., АМИНОВ С.А., БЕКМЕТОВА Ф.М., ТРИГУЛОВА Р.Х., ШЕК А.Б.

Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

**ОИЛАВИЙ ГЕТЕРОЗИГОТ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯЛИ БЕМОРЛАРДА СИМВАСТАТИН ВА АТОРВАСТАТИН БИЛАН НИСБИЙ ТАРТИБДАГИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ СОЛИШТИРМА ТЕКШИРУВИ**  
*Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.*

**Илмий текшириш мақсади.** Оилавий гетерозигот гиперхолестеринемияли (ОГГ) беморларда симва-  
статин ва аторвастатин билан нисбий тартибдаги даволаш самарадорлигини солиштирма аспекта тек-  
шириш.

**Материал ва усуллар.** Илмий текширувга клиник ташхиси ОГГ бўлган беморлар киритилди. Улар текширувга олиш махалида камида охирги 3 ой мобайнида гиполипидемик терапияни қабул қилишмаган. Беморлар икки гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳга 24 бемор киритилиб, улар базис терапия фониди симвастатинни 20 мг/сут қабул қилишиб, кейинчалик суткалик дозаси 40 мг/сут гача етказилди. 2-гуруҳга 16 бемор киритилиб, улар аторвастатинни 20 мг/сут қабул қилишиб, кейинчалик суткалик дозаси 40 мг/сут етказилди. «Оилавий гиперхолестеринемия» ташхиси Голланд диагностик меъёрларига асосланиб кўйилди.

**Натижалари:** Симвастатин ва Аторвастатин 3 ой давомида нисбий тартибда қўлланилиши нозуя таъ-  
сирларга олиб келмади ва ЗПЛП ХС миқдорини ўртача 42% ва 49% тушишига олиб келди. Аммо икка-  
ла гуруҳда ОГГли беморлар мавжуд бўлиб, уларда 50% тушишишга эришилди, бу ҳолат ACC/AHA 2013  
йил тавсияларига мос келади.

**Хулоса.** ОГГли беморлар бир қисмида симвастатин ва аторвастатинни нисбий тартибда  
қўлланилиши 50% га тушишига олиб келади. Кўрсатилган мақсадли даражагача тушишига эришил-  
маган беморларга аторвастатин дозасини 80 мг/сут гача ошириш ёки розувостатинни 20–40 мг/сут  
қўллашни маслаҳат қилиш мумкин.

### SUMMARY

**COMPARATIVE STUDY OF THE MODERATE REGIME SIMVASTATIN AND ATORVASTATIN THERAPY AT PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA**

*Bekmetova F.M., Hoshimov S.U., Ahmedova S.S., Aminov S.A., Trigulova R.H., Shek A.B.*

**Aim:** To study efficiency of a moderate regime Simvastatin and Atorvastatin therapy at patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HFH).

**Material and methods.**

40 patients with clinical diagnosis HFH which did not accept hypolipidemic therapy within at least 3 months were observed. 24 patients (1 group) accepted treatment by Simvastatin 20–40 mg, 16 patients (2 group) – Atorvastatin therapy 20–40 mg.

The diagnosis HFH established on the basis of the Dutch diagnostic criteria.

**Results.** Simvastatin and Atorvastatin therapy (3 months) at a moderate regime was safe and accompanied by reduction of LDL cholesterol level on 42% and 49%, however, inside both groups there were HFH patients at whom 50% decrease have been achieved, that as a whole corresponds to new ACC/AHA recommendations of 2013.

**Conclusion.** Simvastatin and Atorvastatin therapy in a moderate regime allows to achieve 50% of decrease LDL cholesterol level at a part of HFH patients. The patients who have not achieved target level, it is possible to recommend increase in Atorvastatin doze to 80 mg or Rozuvastatin 20–40 mg treatment.

### РЕЗЮМЕ

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ УМЕРЕННОГО РЕЖИМА ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ И АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ СЕМЕЙНОЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

*Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.*

**Цель исследования.** Изучить в сравнительном аспекте эффективность умеренного режима терапии симва-  
статином и аторвастатинном у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГСГ).

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом ГСГ, которые на момент обследования не принимали гиполипидемическую терапию в течение как минимум 3 месяцев. Больные были разделены на две группы: 1 группу составили 24 больных, принимавших на фоне базисной терапии симвастатин 20 мг/сут с последующим титрованием до 40 мг/сут; 2 группу – 16 больных, находившихся на лечении аторвастатином в дозе 20 мг/сут, с титрованием до 40 мг/сут. Диагноз семейная гиперхолестеринемия устанавливали на основании Голландских диагностических критериев.

**Результаты.** Применение симвастатина и аторвастатина (3 мес.) в умеренном режиме не вызывало побочных эффектов и позволило достичь снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в среднем на 42 и 49%. Однако внутри обеих групп имелись больные ГСГ, у которых было достигнуто 50%-е снижение, что в целом соответствует новым рекомендациям АСС/АНА 2013 г.

**Заключение.** Применение симвастатина и аторвастатина в умеренном режиме позволяет достичь 50%-го снижения у части больных ГСГ. Больным, не достигшим указанного целевого уровня, можно рекомендовать увеличение дозы аторвастатина до 80 мг/сут или применение розувастатина в дозе 20–40 мг.

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – наиболее распространенное доминантно наследуемое заболевание человека [1]. СГ чаще всего вызывается доминантной мутацией потери функции в гене, влияющей на рецепторы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые удаляют ЛПНП из плазмы крови [2], в результате чего с рождения уровень холестерина (ХС) ЛПНП значительно повышен, при этом наиболее часто встречается гетерозиготная СГ (ГСГ). СГ ускоряет развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно ишемической болезни сердца (ИБС), клиническая манифестация которой обычно наблюдается после 10 и до 40 лет [3, 4]. Скрининг позволяет рано выявить пациентов с СГ, что, в свою очередь, помогает проводить профилактические мероприятия, включая изменение образа жизни, прием лекарственных средств, снижающих уровень холестерина в крови, и коррекцию других факторов риска ССЗ. Основа лечения СГ – агрессивная терапия (высокими дозами) статинами, также часто в качестве вспомогательной терапии могут потребоваться эзетимиб, секвестранты желчных кислот, растительные станола/стерола и ниацин (или его производные) [5, 6-10]. Иногда для достижения целевого уровня ХС ЛПНП больным требуется назначение трех и более препаратов, что особенно важно для вторичной профилактики [10, 11, 12]. При гипертриглицеридемии может быть целесообразным использование фенофибрата или омега-3 жирных кислот [13, 14]. С учетом того, что большинство пациентов с СГ получают два и более препарата, существует повышенный риск побочных эффектов по сравнению с монотерапией. Кроме того, в реальных условиях в подавляющем большинстве случаев назначаются низкие и средние дозы статинов, что недостаточно для достижения рекомендуемых Европейским обществом кардиологов целевых уровней, т.е. не используются максимальные возможности статинов, что ведет к повышенному остаточному риску ССЗ. Однако, если вспомнить клинические эффекты, полученные при умеренных дозах статинов в исследованиях 4S,

HPS, ASCOT-LL, CARDS и др., можно констатировать достаточно высокий терапевтический эффект, несмотря на сохранение остаточного риска. Поэтому для нас представляло интерес сравнить эффект применения статинов в умеренных дозах, которые используются в реальной клинической практике на липидный спектр у больных ГСГ.

**Цель исследования.** Изучить в сравнительном аспекте эффективность умеренного режима терапии симвастатином и аторвастатином у больных гетерозиготной семейной дислипидемией (ГСГ).

**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты с клиническим диагнозом ГСГ, которые на момент обследования не принимали гиполипидемическую терапию в течение как минимум трех месяцев. Больные были разделены на две группы: 1 группу составили 24 больных, принимавших на фоне базисной терапии симвастатин 20 мг/сут с последующим титрованием до 40 мг/сут; 2 группу – 16 больных, находившихся на лечении аторвастатином в дозе 20 мг/сут, с титрованием до 40 мг/сут. Диагноз «семейная гиперхолестеринемия» устанавливали на основании критериев, учитывающих уровень холестерина низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови, наличие ксантом, раннее развитие сердечно-сосудистого заболевания у исследуемого пациента и семейный анамнез гиперхолестеринемии, ксантоматоза и ранних сердечно-сосудистых заболеваний. В табл. 1, представлены диагностические критерии ГСГ.

В исследование не включали больных с ОИМ, перенесенным менее чем 3 месяца назад, СД 1 и 2 типа, с сердечной недостаточностью (СН) III–IV ФК; сложными нарушениями ритма сердца; тяжелыми нарушениями функции печени, почек. Забор крови проводили после 12-часового голодания. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Длительность наблюдения составила 12 недель.

**Голландские Диагностические Критерии для диагностики гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии**

Семейный анамнез			Баллы	
A	Первая степень родства в сочетании с ранним развитием (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) патологии коронарных артерий		1	
B	Первая степень родства в сочетании с уровнем ХС ЛПНП > 95 перцентилей для каждого пола и всех возрастов			
	и/или			
A	Родственники первой степени родства: ксантома тоз сухожилий и/или липоидная дуга роговицы		2	
B	Дети младше 18 лет в сочетании с уровнем ХС ЛПНП > 95 перцентилей для каждого пола и всех возрастов			
Клинический анамнез				
A	Пациент с ранним развитием (мужчины и женщины в возрасте <55 лет и <60 лет соответственно) патологии коронарных артерий		2	
B	Пациент с ранним развитием (мужчины и женщины в возрасте <55 лет и <60 лет соответственно) патологии артерий головного мозга или периферических сосудов		1	
Физикальное обследование				
A	Ксантома тоз сухожилий		6	
B	Липоидная дуга роговицы в возрасте <45 лет		4	
Лабораторное исследования				
		ммоль/л	мг/дл	
A	ХС ЛПНП	>8,5	>330	8
B	ХС ЛПНП	6,5-8,4	250-329	5
C	ХС ЛПНП	5,0-6,4	190-249	3
D	ХС ЛПНП	4,0-4,9	155-189	1
	(содержание уровня ЛПВП и триглицеридов соответствует норме)			
Анализ ДНК				
A	Функциональная мутация гена рецептора к липопротеинам низкой плотности		8	
Диагноз семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии:				
	Определенный		>8 баллов	
	Вероятный		6-8 баллов	
	Возможный		3-5 баллов	

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 ( $M \pm SD$ ), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с поправкой Бонферрони и вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения стандартными методами. Если рас-

пределение изучаемых переменных отличалось от нормального, то применяли непараметрические методы анализа: критерий Вилькоксона для последовательных измерений и критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$ .

**Результаты.** Как видно из табл. 2, больные в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст наблюдавшихся больных в 1 группе симвастатина составил  $56,5 \pm 4,4$  лет, в группе аторвастатина –  $55,2 \pm 4,8$ .

Таблица 2

**Исходные клинические данные у обследованных больных ( $M \pm SD$ ),  $n$  (%)**

Показатели	Симвастатин ( $n=24$ )	Аторвастатин ( $n=16$ )
Возраст	$56,5 \pm 4,4$	$55,2 \pm 4,8$
Пол (муж/жен), $n$ (%)	10/14 (42%/58%)	9/7 (56%/44%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, $n$ (%)	9 (37,5%)	7 (43,75%)

В исследуемых группах больных отмечались высокие значения атерогенных фракций: ХС ЛПНП  $7,4 \pm 1,1$  ммоль/л в 1 группе и  $8,2 \pm 1,0$  ммоль/л во 2 группе. Это обусловило высокую атерогенность дислипидемии у больных ГСГ (табл. 3).

При этом исходные показатели уровня липидов (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС ЛПВП и КА) в изучаемых группах существенно не различались.

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра на фоне применения симвастатина и аторвастатина

Вид терапии	Симвастатин (n=24)		Аторвастатин (n=16)		P
	До лечения	Δ %	До лечения	Δ %	
Показатель	После лечения				После лечения
ОХС, ммоль/л	$9,5 \pm 1,1$	-27 %	$9,5 \pm 0,9$	-34 %	P=0,042
	$7,0 \pm 0,9^*$		$6,3 \pm 1,2^*$		
ТГ, ммоль/л	$3,9 \pm 2,0$	-14 %	$3,6 \pm 2,5$	-17,5 %	нд
	$3,4 \pm 1,9$		$3,0 \pm 1,9^*$		
ХС ЛПНП, ммоль/л	$7,4 \pm 1,1$	-42 %	$8,2 \pm 1,0$	-49 %	нд
	$4,3 \pm 0,8^*$		$4,2 \pm 0,4^*$		
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,0 \pm 0,3$	+8 %	$1,0 \pm 0,1$	0 %	нд
	$1,1 \pm 0,2$		$1,0 \pm 0,3$		
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,4$	-13 %	$0,6 \pm 0,2$	-18,5 %	нд
	$0,7 \pm 0,4$		$0,5 \pm 0,2$		
КА, отн.ед.	$8,5 \pm 1,1$	-29 %	$8,5 \pm 0,9$	-38 %	P=0,042
	$6,0 \pm 0,9^*$		$5,3 \pm 1,2^*$		

Примечание: Δ% – разница между показателями до и через 12 недель лечения;

\* p<0,01 – достоверность различий между показателями до и через 12 недель лечения;

p1-2 – достоверность различий степени изменения Δ% на фоне приема симвастатина и аторвастатина через 12 недель лечения.

После 12 недель лечения в 1 группе больных ОХС снизился от исходного на 27% и составил  $7,0 \pm 0,9$  ммоль/л (P<0,01), ТГ снизились на 14% и составили  $3,4 \pm 1,9$  ммоль/л, ХС ЛПНП снизился на 42% и составил  $4,3 \pm 0,8$  ммоль/л (P<0,01) (см. табл. 3). Через 12 недель приема аторвастатина ОХС снизился на 34% и составил  $6,3 \pm 1,2$  мг/дл (P<0,01), ТГ снизились на 17,5% и составили  $3,0 \pm 1,9$  ммоль/л, ХС ЛПНП – на 49% и составил  $4,2 \pm 0,4$  ммоль/л (P<0,001). Таким образом, достигнутый уровень ОХС и ХС ЛПНП был ниже в группе аторвастатина (P<0,05), чем при назначении симвастатина (см. табл. 3). Недостаточное влияние на повышение уровня ХС ЛПВП нередко ставят «в вину» аторвастатину, в нашем сравнительном 12-недельном исследовании лечение аторвастатином дозой 20–40 мг также сопровождалось меньшим влиянием на данный параметр, в сравнении с симвастатином 20–40 мг.

**Обсуждение.** Конкретные показатели целевого уровня ХС ЛПНП в плазме для больных с СГ не определены [11, 13, 15–19] ввиду отсутствия доказательной базы [20, 21]. Изложенные выше Голландские Диагностические Критерии составлены на основании данных различных международных руководств [8, 13, 15–19, 22, 23, 24, 25].

У больных ГСГ терапия направлена [11, 15–18] в первую очередь на снижение уровня ХС ЛПНП хотя бы наполовину и лишь затем на достижение уровня < 2,5 ммоль/л при отсутствии ИБС и иных значимых факторов риска и <1,8 ммоль/л, если имеются факторы риска и ИБС. В нашем исследовании наблюдалось снижение ХС ЛПНП в среднем на 42 и 49% при назначении умеренных доз симвастатина и аторвастатина, однако внутри обеих групп имелись больные, у которых было достигнуто 50%-е снижение уровня, что в целом соответствует новым рекомендациям АСС/АНА 2013 г.

**Заключение.** Применение симвастатина и аторвастатина в умеренном режиме не вызывало побочных эффектов и позволило достичь снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности в среднем на 42 и 49%. Однако внутри обеих групп имелись больные ГСГ, у которых было достигнуто 50%-е снижение, что в целом соответствует новым рекомендациям АСС/АНА 2013 г. Больным, не достигшим указанного целевого уровня, можно рекомендовать увеличение дозы аторвастатина до 80 мг/сут или применение розувастатина в дозе 20–40 мг, что однако, не входило в задачи настоящего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Austin M.A., Hutter C.M., Zimmem R.L., Humphries S.E. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolaemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 497–20.
2. Soutar A.K., Naoumova R.P., Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat. Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–25.
3. Marks D., Thorogood M., Neil HAW., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168; 1–14.
4. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia: report of aWHO consultation. Paris: World Health Organisation; 1997.
5. Kusters D.M., de Beaufort C., Widhalm K., et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272–6.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous familial and non-familial) hypercholesterolaemia. NICE Technology Appraisal Guidance 2010 [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11886/38799/38799.pdf>].
7. Hamilton-Graig I., Kostner K., Colquhoun D., Woodhouse S. Combination therapy of statin and ezetimibe for the treatment of familial hypercholesterolaemia. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6: 1023–37.
8. Toth P.P. Drug treatment of hyperlipidaemia: a guide to the rational use of lipid lowering drugs. *Drugs* 2010; 70: 1363–79.
9. Chapman M.J., Redfern J.S., McGovern M.E., Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 314–45.
10. Kane J.P., Malloy M.J., Ports T.A., Phillips N.R., Diehl J.C., Havel R.J. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007–12.
11. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N. et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 221–63.
12. Pijlman A.H., Huijgen R., Verhagen S.N. et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209: 189–94.
13. Reiner Z., Catapano A.I., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
14. Broekhuizen K., Gm J.J., Mirelle van Poppel N.M., Lj LK, Brug J. van Mechelen W. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with familial hypercholesterolemia? *BMC Public Health* 2012; 12: 348.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence, The National Collaborating Centre for Primary Care. NICE clinical guideline 71: identification and management of heterozygous familial hypercholesterolaemia; 2008.
16. Civeiria F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55–68.
17. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. et al. Familial hypercholesterolemia: screening diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 133–40.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
19. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–701.
20. Robinson J.G., Goldberg A.C. Treatment of Adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: S18–29.
21. Watts G.F., Juniper A., van Bockxmeer F., Ademi Z., Liew D., O’Leary P. Familial hypercholesterolaemia: a review with emphasis on evidence for treatment, new models of care and health economic evaluations. *Int J Evid Based Health* 2012; 10: 211–21.
22. Brunzell J.D., Davidson M., Furberg C.D. et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2008; 31: 811–22.
23. Harada-Shiba M., Arai H., Oikawa S. et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 1043–60.



24. Anderson T.J., Gregoire J., Hegele R.A. et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151–67.
25. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H. et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013. [http:// dx. doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002).
26. Umans-Eckenhuis M.A.W., Defesche J.C., Sijbrands E.J.G., Scheerder R.L.J.M., Kastelein J.P. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001; 357: 165–8.

## ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ВОЛЬФА–ПАРКИНСОНА–УАЙТА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

*ЭРКАБОВ Ш.М., АМИРКУЛОВ Б.Д., КУРБАНОВ Р.Д.*

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### КАТЕТЕРЛИ РАДИОЧАСТОТАЛИ АБЛЯЦИЯДАН КЕЙИН ВОЛЬФ–ПАРКИНСОН–УАЙТ СИНДРОМИ БОР БЕМОРЛАРДА ҲАЁТ СИФАТИ ЎЗГАРИШИНИ БАҲОЛАШ

*Эркабов Ш.М., Амиркулов Б.Д., Курбанов Р.Д.*

Вольф–Паркинсон–Уайт синдроми бор беморларда катетерли радиочастотали абляция самарадорлигини 1 йил мобайнидаги кузатишлар натижасида 93,3% беморларда касалликни қайталаниши кузатилмади ва 3 ойдан кейинги муддатларда ҳаёт сифати жисмоний компонентини 13,5% ва психологик компонентларини 17,2% га яхшиланишига олиб келди.

**Калит сўзлар:** Вольф–Паркинсон–Уайт синдроми, радиочастотали абляция, ҳаёт сифати.

### SUMMARY

#### EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH WOLFF–PARKINSON–WHITE SYNDROME AFTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION

*Erkabov Sh.M., Amirkulov B.D., Kurbanov R.D.*

Analysis of the effectiveness of catheter radiofrequency ablation (RFA) patients with Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) showed that recurrence of the disease did not occur in 93,3% of patients at 1 year follow-up, at the same time a significant improvement revealed in the physical (13,5%) and psychological (17,2%) components of quality of life within 3 months.

**Keywords:** Wolff–Parkinson–White syndrome, radiofrequency ablation, quality of life.

### РЕЗЮМЕ

#### ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ВОЛЬФА–ПАРКИНСОНА–УАЙТА ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ КАТЕТЕРНОЙ АБЛЯЦИИ

*Эркабов Ш.М., Амиркулов Б.Д., Курбанов Р.Д.*

Анализ эффективности РЧА при синдроме WPW показал, что в течение одного года наблюдения у 93,3% больных не выявлено рецидивов заболевания, при этом уже через 3 месяца отмечается значительное улучшение физического на 13,5% и психологического на 17,2% компонентов качества жизни.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, радиочастотная абляция, качество жизни.

Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ; Wolff–Parkinson–White syndrome – WPW) – сочетание предвозбуждения желудочков сердца по дополнительному проводящему пути и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (ПАВРТ), возникающей в результате реализации механизма повторного входа (re-entry) электрического импульса [1; 10]. Распространенность синдрома WPW составляет 0,1–0,2% в об-

щей популяции с ежегодным приростом 4 новых случаев на 100 000 населения в год. Преждевременное возбуждение желудочков встречается у 0,1–3,1 на тысячу обследованных, причем несколько чаще у молодых лиц мужского пола, в соотношении 3:2. Как правило, большинство (70%) больных при этом не имеют признаков заболевания сердца [3; 14]. Среди ближайших родственников пациентов с данным синдромом частота реги-

страции аномального проведения возрастает до 0,55%. У пациентов с «семейным» заболеванием выше вероятность множественных добавочных ABC [4].

Среди пациентов с синдромом WPW вероятность развития внезапной смерти (ВС) составляет от 0,15 до 0,6%, что выше общепопуляционного риска [1; 13]. В исследовании Basso C. et al [12] были изучены причины ВС у 273 детей и молодых людей  $\leq 35$  лет, в 93 случаях были данные ЭКГ в 12 отведениях. Проведенный анализ показал, что у 10 пациентов на ЭКГ были выявлены признаки предвозбуждения желудочков, что составило 3,6% от общего количества смертельных исходов и 10,5% с наличием ЭКГ в 12 отведениях.

На сегодняшний день методом выбора лечения синдрома WPW является радиочастотная катетерная абляция (РЧА). Эффективность РЧА при первичных операциях более 95%. Повторные процедуры РЧА, как правило, позволяют достигнуть показателей абсолютной эффективности и улучшить параметры качества жизни пациентов. Кроме того, после РЧА не требуется дальнейшее проведение антиаритмической терапии [9; 11].

В последнее десятилетие изучение качества жизни (КЖ) больного является важным, а иногда основным критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях. Традиционно качество жизни, связанное со здоровьем, рассматривается как интегральная характеристика физического, психического (эмоционального) и социального благополучия человека, основанная на его субъективном восприятии этих качеств [17].

**Цель исследования.** Изучить показатели качества жизни у больных синдромом Вольфа–Пар-

кинсона–Уайта до и после операции радиочастотной катетерной абляции.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 60 больных синдромом WPW. Среди них мужчин – 41 (68,3%), женщин – 19 (31,7%), средний возраст составил  $33,3 \pm 12,1$  лет (Me 32,0 года; IQR 23,8–39,0). Аритмический анамнез составил  $6,75 \pm 4,43$  лет (Me 6,0 лет IQR 3,0–9,0).

В контрольную группу вошли 28 практически здоровых человека (мужчин – 8 (28,6%); женщин – 20 (71,4%)) в возрасте  $41,8 \pm 15,4$  лет (Me 43,0 года; IQR 31,5–56,5) без структурной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

При анализе жалоб установлено, что 44 (73,3%) пациента испытывали неконтролируемые приступы тревоги и страха за свое здоровье, 37 (61,7%) – ощущали внезапно возникающие приступы сердцебиения, 36,7% больных – повышенную утомляемость на фоне приступа и общую слабость. Около трети 19 (31,7%) жаловались на головокружение, сильные позывы к мочеиспусканию. Более чем у половины (56,7%) пациентов факторы, провоцирующие возникновение аритмии, не установлены, у 43,3% больных причиной послужило физическое и эмоциональное перенапряжение.

В анамнезе у 7 (11,7%) пациентов диагностирована гипертоническая болезнь, пониженное АД отмечалось у 11 (18,3%), ишемическая болезнь сердца верифицирована у 9 (15,0%). Другие нарушения ритма выявлены у 19 (31,7%) пациентов с синдромом WPW, среди них фибрилляция предсердий – у 14 (23,3%) пациентов, трепетание предсердий – у 5 (8,3%) (рис. 1).

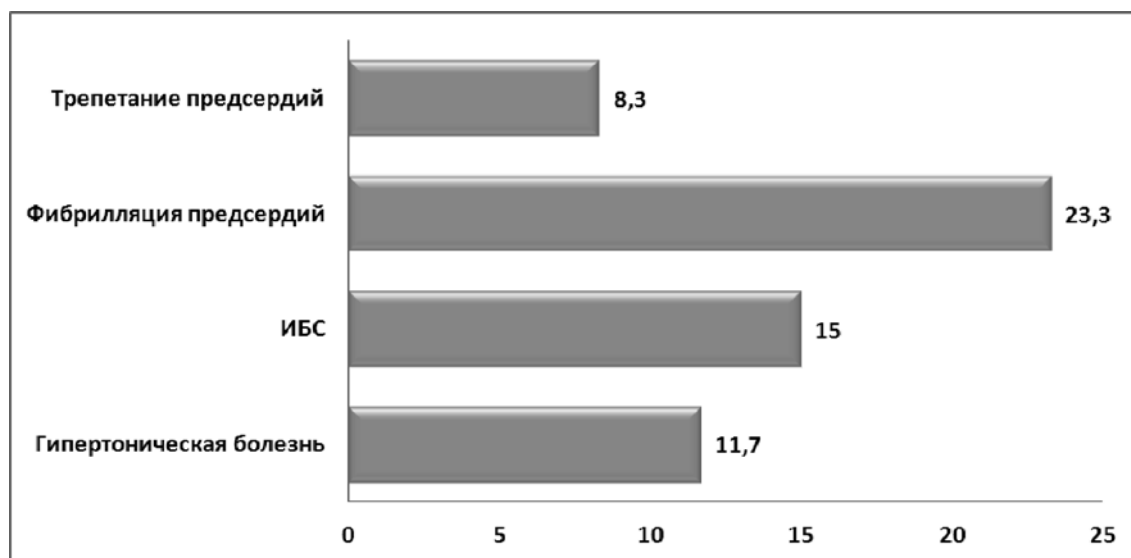


Рис. 1. Частота встречаемости сердечно-сосудистой патологии и нарушений ритма у больных с синдромом WPW, %.

Всем пациентам после получения письменного согласия и отмены антиаритмических препаратов (за 6 периодов полувыведения) было выполнено эндокардиальное электрофизиологическое исследование (эндоЭФИ) и РЧА. В послеоперационном периоде антиаритмическая терапия не назначалась.

Процедуры ВС ЭФИ (внутрисердечное электрофизиологическое исследование) и РЧА проводились по стандартной методике. Все этапы исследования выполнялись последовательно в ходе одной операционной сессии с использованием электрофизиологического комплекса «Элкарт II» (компания «Электропульс», Томск, Россия). Под местной анестезией Sol.Novocaini 0,5% – 40,0 мл по методике Сельдингера пунктировалась правая яремная и левая бедренная вены, через которые с помощью интродьюсеров в полость сердца проводились два электрода для проведения ЭФИ-РЧА в позиции CS и RVa.

Исходно на ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Далее проводилась ЭФИ с определением локализации ДАВС. При локализации ДАВС вокруг трикуспидального клапана выполнялась пункция правой бедренной вены, через которую в полость сердца проводился абляционный катетер и устанавливался в области локализации пучка. В данной зоне выполнялись РЧ воздействия со следующими параметрами (T=50–55 C; P=25 Wt; сопротивление электрода I=100–110 Ohm). При проведении РЧА регистрировались электрофизиологические критерии отсутствия ДАВС. Далее проводилось контрольное стандартное ЭФИ. Для проведения РЧА левосторонних ДАВС применяли трансортальный ретроградный доступ.

Для оценки качества жизни пациентов использовали короткую версию опросника здоро-

вья (MOS 36-Item Short-Form Health Survey – MOS SF-36) [15]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (PF); ролевое функционирование (RP); телесная боль (BP); общее состояние здоровья (GH); жизненная активность (VT); социальное функционирование (SF); ролевое эмоциональное функционирование (RE) и психическое здоровье (MH). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: физический (PH) и психологический (MH) компоненты здоровья. Данные по каждой субшкале подсчитывают с использованием специального ключа, защищенного Международным авторским правом [16]. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

Статистическую обработку изменений оценок КЖ осуществляли с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, STATISTICA 6 и Biostat. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm SD$ , а также медианы (Me) и 25 и 75 перцентили (IQR). Различия между группами считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Нами проведен анализ ближайших и отдаленных результатов РЧА у 60 больных с синдромом WPW. Манифестирующая форма синдрома WPW установлена у 39(65,0%) пациентов, скрытая – у 12 (20,0%) и интермиттирующая – у 9 (15,0%) больных. Правосторонняя локализация ДАВС диагностирована у 34 (56,7%) пациентов с синдромом WPW, левосторонняя – у 26 (43,3%) больных (рис. 2).

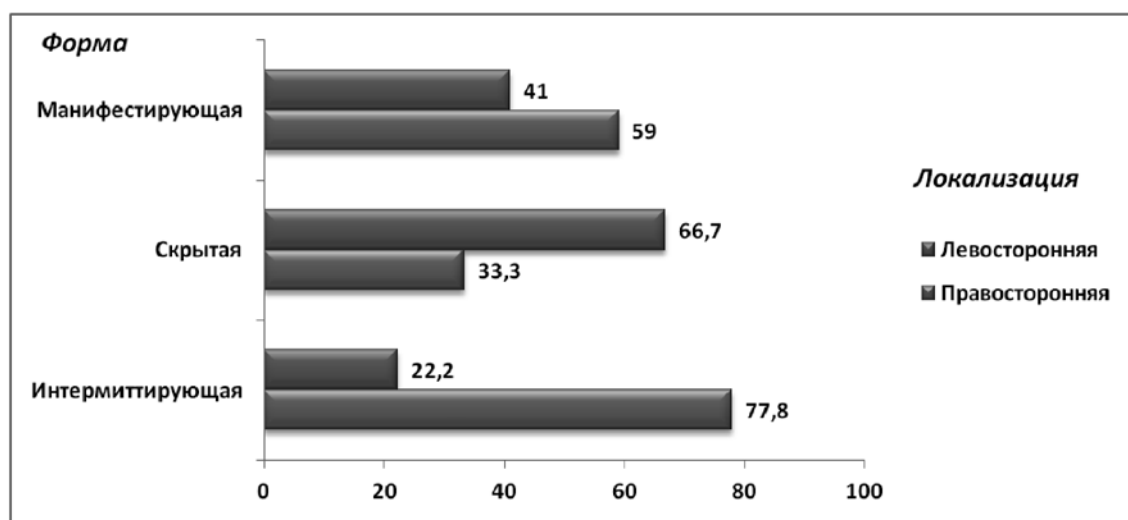


Рис. 2. Распределение больных с синдромом WPW в зависимости от формы и локализации ДАВС, %.

У 9 (16,0%) больных диагностирована сопутствующая патология в виде хронической ИБС и у 10 (16,7%) – ГБ. Такие нарушения ритма, как фибрилляция предсердий и трепетание предсердий диагностированы соответственно у 14(23,3%) и 5(8,3%) пациентов с синдромом WPW.

Эффективность РЧА за один год наблюдения составила 93,3% (56 больных). Причиной неэффективности РЧА у 2 (3,3%) больных было глубокое расположение дополнительных путей проведения и расположение рядом с Пучком Гиса.

У 2 (3,3%) больных неэффективность РЧА была связана с наличием осложнений: в одном случае – гемотампонада, связанная с перфорацией стенки правого желудочка и в другом – АВ блокада II степени Мобитц I при парагисальном расположении ДАВС. У больного с тампонадой сердца была дренирована полость перикарда, кровотечение остановлено консервативным путем.

Все больные были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 3–4 сутки после проведения процедуры РЧА.

Анализ параметров физического компонента здоровья показал, что при синдроме WPW наблюдается достоверное снижение PF на 27,2% по сравнению с показателем контрольной группы, т.е. существенно ограничена возможность выполнения различных физических нагрузок. Кроме того, заболевание оказывает отрицательное влияние на повседневную ролевую деятельность человека (работа, выполнение повседневных обязанно-

стей), наблюдается снижение компонента RP на 43,0%, на возможность заниматься повседневной деятельностью (BP – на 38,4%). Все это снижало субъективную оценку пациентами своего здоровья (GH – на 40,3%).

Более половины пациентов (35 – 58,3%) отмечали, что из-за страха перед приступом тахикардии они ограничивали выполнение ежедневных физических нагрузок (уборка комнаты, возможность самостоятельно сходить в магазин за продуктами, подъем по лестнице, переноска тяжестей).

Через три месяца после РЧА все показатели физического компонента здоровья КЖ достоверно повысились (PF – на 12,1%, RP – на 24,5%; BP – на 10,3%; GH – на 8,7%) по сравнению с уровнем до лечения (рис. 3).

При этом интегральный показатель физического компонента здоровья увеличился на 13,5%. Анализ показателей КЖ через 6 месяцев после РЧА показал, что наиболее значимое улучшение отмечалось в плане ролевого физического функционирования (на 48,6%), физического функционирования (на 25,3%), общего состояния здоровья (20,5%) и интенсивности боли (на 14,7%). Через 12 месяцев наиболее близким к контрольным значениям оказался показатель физического функционирования. Остальные категории физического компонента здоровья, хотя и не достигли показателей у лиц контрольной группы, тем не менее, наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению.

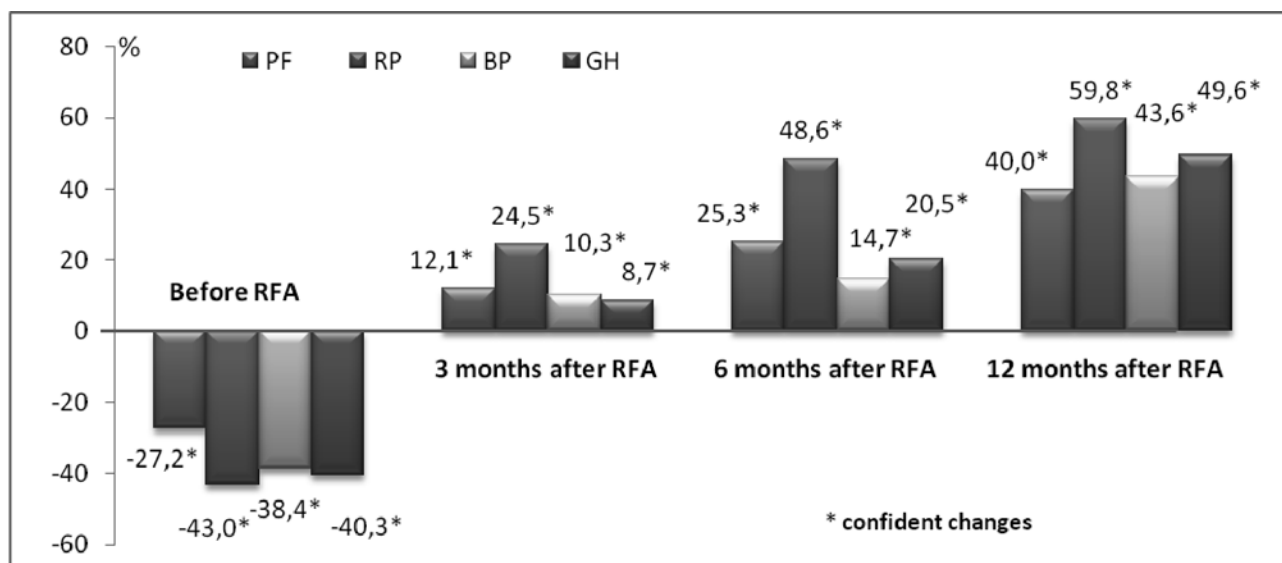


Рис. 3. Динамика параметров физического компонента здоровья качества жизни больных с синдромом WPW.

Анализ психологического компонента здоровья выявил снижение показателя жизненной активности на 27,1%. Однако, самым низким по сравнению с клиническим контролем оказался уровень ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием пациентов (снижение на 31,3%).

Показатели социального функционирования (на 22,6%), психологического здоровья (на 23,2%) также оказались достоверно сниженными по сравнению с клиническим контролем (рис. 4).

Уже через три месяца после РЧА нами установлено статистически значимое повышение всех

показателей психологического компонента КЖ по сравнению с уровнем до лечения. При этом интегральный показатель психологического компонента здоровья увеличился на 17,2%.

Изучение показателей КЖ через 12 месяцев после абляции показало, что практически все параметры приблизились к значениям группы клинического сравнения.

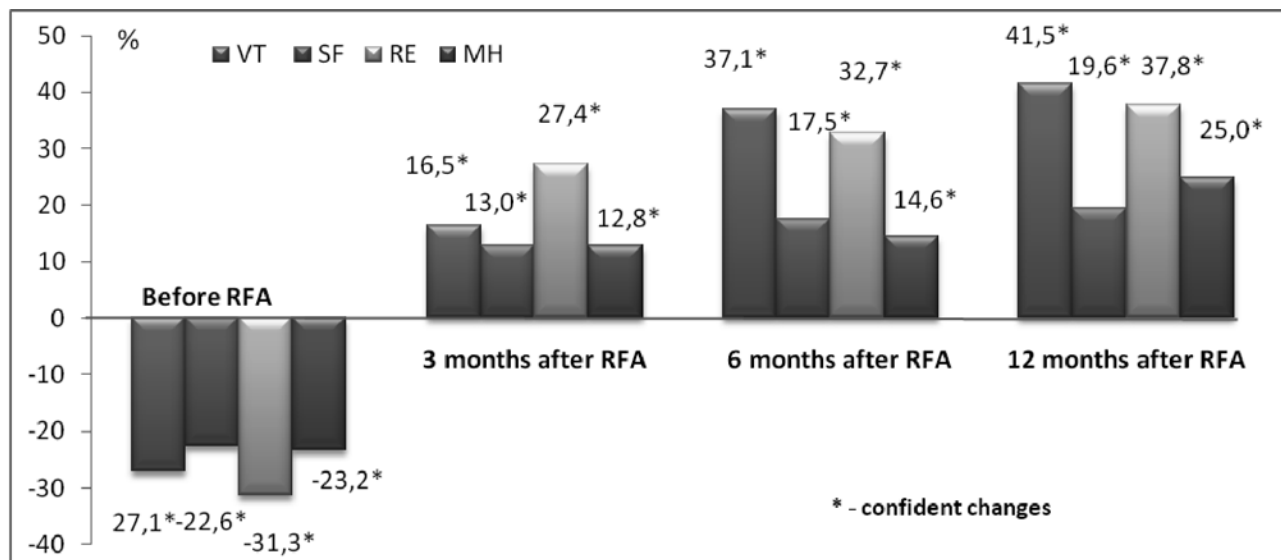


Рис. 4. Динамика параметров психологического компонента здоровья качества жизни больных с синдромом WPW.

Проведенный анализ показал, что у больных с синдромом WPW значительное снижение КЖ происходит преимущественно за счет физического (на 37,2% – 46,6±6,09 баллов) компонента здоровья, нежели психологического (на 26,1% – 57,6±12,1 баллов;  $P < 0,0001$ ). Динамическое исследование компонентов КЖ через 3, 6 и 12 месяцев после РЧА показало существенное увеличение РН соответственно на 13,5, 26,4, 47,4% и МН соответственно на 17,2, 25,2, 30,6%.

По нашему мнению низкие показатели КЖ пациентов до РЧА были связаны с тревогой пациентов за свое физическое и эмоциональное состояние, вызванное приступами тахикардии. Сердцебиение и «замирание» в области сердца, приступы аритмии, начинавшиеся и заканчивавшиеся внезапно, воспринимались больными как препятствие для полноценной конструктивной жизнедеятельности. Почти половина 29 (48,3%) пациентов отмечали, что работу они стали выполнять в меньшем объеме и не так аккуратно, как обычно, т.е. уменьшился объем работы, снизилось ее качество.

Большинство пациентов с синдромом WPW не имеют каких-либо врожденных либо приобретенных заболеваний сердца. Физическое и эмоциональное состояние у больных с синдромом WPW в сочетании с ФП и ТП оказывало значительное отрицательное влияние на их социальную активность и повседневную ролевую деятельность.

Нами установлено, что у пациентов с сочетанными ФП (РН – 42,8±4,82 баллов,  $P = 0,02$ ;

МН – 49,2±8,11 баллов,  $P = 0,04$ ) и ТП (РН – 40,1±3,32 баллов,  $P = 0,02$ ; МН – 44,3±7,79 баллов,  $P = 0,04$ ) физический и психологический параметры КЖ были достоверно ниже, чем у больных без данных нарушений (РН – 47,3±6,55 баллов; МН – 56,9±12,9 баллов).

По данным Ревшвили А.Ш. [8] характеристики физического состояния и психического здоровья у больных с ФП оказались сниженными (в 2 раза) по сравнению со здоровыми лицами.

У пациентов с синдромом WPW наблюдается большой спектр аритмий, включающий как наджелудочковые, так и желудочковые тахикардии с различным влиянием на гемодинамику. Реципрокные аритмии (ортодромная и антидромная тахикардии) встречаются в более, чем 70 % случаев и могут ухудшать качество жизни [5].

Ряд авторов считают, что изменение компонентов КЖ применительно к сердечно-сосудистым заболеваниям зависит, прежде всего, от физической работоспособности, снижение которой может препятствовать удовлетворению пациентом своих потребностей [2; 6; 7].

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с синдромом WPW отмечается снижение качества жизни, проявляющееся низкими показателями как физического (на 37,2%), так и психологического (на 26,1%) компонентов здоровья.

2. Применение радиочастотной абляции при синдроме WPW оказалось эффективным в 93,3%



случаев. Значительное улучшение физического (на 13,5%) и психологического (на 17,2%) компонентов качества жизни наблюдается через 3 месяца

после РЧА, а через 12 месяцев эти показатели приблизились к аналогичным показателям группы клинического сравнения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., Шаваров А.А., Волошко С.В. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 84–94.
2. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями//Кардиология. – 2002. – № 5. – С. 92–95.
3. Жаринов О.И., Куць В.А., Грицай А.Н., Вережникова А.П. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков//Здоров'я України. – 2010. – № 10. – С. 56–59.
4. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Паршин С.А. Синдром и феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта у детей (обзор литературы) // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45). – С. 15–19.
5. Новиков Д.С. Электрокардиографические свойства дополнительных предсердно-желудочковых соединений у пациентов с гипертрофией левого желудочка: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Томск, 2011. – 25 с.
6. Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М., Колтунов И.Е. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы // Кардиология. – 2010. – № 4. – С. 66–78.
7. Пронько Т.П., Пыжевская О.И., Касперович Н.С., Гайдук Е.И., Драгун Ю.В. Определение качества жизни и толерантности к физическим нагрузкам у больных стенокардией//Военная медицина. – 2012. – № 3. – С. 58–62.
8. Ревшвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Ханкишиева Ф.Р., Джорджикия Т.Р. Результаты интервенционного лечения персистентной и перманентной форм фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2006. – № 6. – С. 64–73.
9. Рекомендации всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). – М., 2011. – 518 с.
10. Сайфутдинов Р.Г., Пак Э.В., Гилязова А.Р. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта в практике кардиолога (демонстрация клинического случая)//Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, вып. 3. – С. 68–73.
11. Яшин С.М., Бутаев Т.Д. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта. – СПб., 2009. – 88 с.
12. Basso C., Corrado D., Rossi L., Thiene G. Ventricular preexcitation in children and young adults: atrial myocarditis as a possible trigger of sudden death // Circulation. – 2001. – Vol. 103(2). – P. 269–275.
13. Ulger Z., Karapinar B., Akyol B., Arslan M., Levent E., Ozyürek A. A case with Wolf-Parkinson-White syndrome first presented with a devastating event: aborted sudden cardiac death // Anadolu Kardiyol Derg. – 2009. – Vol. 9(1). – P. 70–71.
14. Triedman J. Management of asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome // Heart. – 2009. – Vol. 96. – P. 1628–1634.
15. Ware J., Sherbourne C. The MOS 36-Item short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. Med. Care, 1992, Vol. 30, № 6, pp. 473–483.
16. Ware J., Kosinski M., Gandek B. SF-36® Health Survey: Manual & Interpretation Guide. – Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated, 2005. – 312 p.
17. World Health Organization. Quality of life group. What is it quality of life? World Health Forum 1996; 17(4): 354–356.

## ВЛИЯНИЕ ФЛАТЕРОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ Q- ВОЛНОВОЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

САЙФИДДИНОВА Н.Б., МУЛЛАБАЕВА Г.У., ЗИЯЕВА А.В., СОТИМОВ Г.Б.

Институт химико-растительных веществ АН РУз;

Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### Q-ТИШЧАЛИ МИОКАРД ИНФАРКТИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ФЛАТЕРОН ПРЕПАРАТИНИ ҚОНДАГИ ЛИПИД СПЕКТРИ ВА ПЕРИКИСЛИ ОКСИДЛАНИШ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Сайфиддинова Н.Б., Муллабаева Г.У., Зияева А.В., Сотимов Г.Б.

**Мақсад.** Q тишчали инфаркт миокарди ўтказган беморларда асосий даволашга флатерон 300 мг қўшилганда липид спектри ва оксидатив стресс кўрсаткичларини ўзгаришини ўрганиш.

Материал ва усуллар. 70 та Q-ИМ ўтказган, эркак беморлар текширилган (ўртача ёши  $51,7 \pm 9$ ). Улар 2 гуруҳга бўлинган: I гуруҳ ( $n=40$ ) флатерон қабул қилмаган беморлар, II-гуруҳ ( $n=30$ ) флатерон қабул қилган гуруҳ. Ҳамма беморлага инфарктнинг 10–14 суткасида, 1 ой стандарт даволашдан кейин ва 1 ой флатерон қабул қилган ҳолатда қонда липидлар ва ПОЛ системаси кўрсаткичлари (МДА, КТ, СОД) текширилган.

**Натижалар.** Тадқиқот шуни кўрсатдики, асосий даволанишга қўшимча Флатерон 300 мг қабул қилган беморларда (II гуруҳ ) триглицеридлар миқдори I гуруҳ беморларидагидан кўпроқ тушди, яъни 34,6% ва 10% га мутаносибликда ( $p < 0,05$ ). МДА кўрсаткичи I гуруҳда 27% га камайди, II гуруҳда 33% га камайди. СОД ва КТ миқдори I гуруҳда 15% ва 10,3% га кутарилди, II гуруҳда бу кўрсаткичлар 23% ва 21,4% ни ташкил этди.

**Хулоса.** Флатеронни 300 мг миқдорда миокард инфарктида тавсия қилинувчи стандарт терапияга қўшимча қабул қилиниши ПОЛ кўрсаткичларини қўшимча меъёрлаштиришга. Триглицеридлар миқдорини ишончлилиги юқори бўлган даражада туширишга олиб келади.

**Калит сўзлар:** миокард инфаркти, Флатерон, липид спектри, СОД, МДА, каталаза.

### SUMMARY

#### INFLUENCE OF FLATERON ON LIPID PROFILE AND LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS AFTER Q WAVE MYOCARDIAL INFARCTION

Sayfiddinova N.B., Mullabaeva G.U., Ziyeva A.V. Sotimov G.B.

**Objective:** To assess the hypolipidemic and antioxidant effect of flateron in combination with rosuvastatin in patients with Q wave myocardial infarction (Q-MI).

**Materials and Methods:** 70 patients (100% males, mean age  $51,7 \pm 9$  years) were studied after Q-MI. The baseline assessment of lipid peroxidation and lipid profile was carried out on 12-14 days of the disease, after that patients were randomized into 2 groups: I-group ( $n=40$ ) received standard therapy including ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers, antiplatelet es and statins (rosuvastatin 20 mg/day). II-group ( $n=30$ ) flateron 300 mg/day given after a month in addition to the standard therapy. Re-examination in both groups was carried out within 2-months.

**Results:** according to comparative analysis of lipid peroxidation and lipid profile in both groups were obtained: adding to therapy Flateron contributed to a further reduction in triglyceride levels by 34,6% ( $p < 0,05$ ). In I group, where patients continued receiving rosuvastatin 20 mg in 2 months of therapy levels of malondialdehyde (MDA) decreased up to 27%, in II-group, this value decreased by 33% ( $p < 0,05$ ). Superoxide dismutase (SOD) and catalase (CT) in I group increased by 15% and 10,3%, respectively ( $p < 0,05$ ) In II group, these values over time increased by 23% and 21.4%, respectively ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Addition of domestic drug Flateron at daily dose 300 mg/day in addition to baseline rosuvastatin 20 mg/day contributes to the normalization of lipid peroxidation, reduction of MDA, an increase of catalase and SOD, and significantly decrease in triglyceride levels by 34,6%.

**Keywords:** myocardial infarction, flateron, lipid profile, catalase.



## РЕЗЮМЕ

**ВЛИЯНИЕ ФЛАТЕРОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ВОЛНОВОЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА****Сайфиддинова Н.Б., Муллабаева Г.У., Зияева А.В., Сотимов Г.Б.**

**Цель.** Оценка гиполипидемического и антиоксидантного эффекта флатерона в дозе 300 мг/сут в комбинации с розувастатином 20 мг/сут у больных с Q-ИМ.

**Материал и методы.** Исследованы 70 больных мужского пола Q-ИМ (средний возраст  $51,7 \pm 9$  лет). Больным проводилось исследование липидного спектра и определение активности ПОЛ. Первичное обследование проводилось на 12–14 сутки заболевания, после чего больные были рандомизированы на 2 группы: I группа ( $n=40$ ) получала общепринятую стандартную терапию, включавшую иАПФ,  $\beta$ -блокаторы, антиагреганты и статины (розувастатин). II группа ( $n=30$ ) через месяц от начала терапии дополнительно к вышеуказанным препаратам принимала Флатерон 300 мг/сут. Повторное обследование в обеих группах проводилось через 2 месяца от начала терапии.

**Результаты.** При сравнительном анализе липидного спектра и системы ПОЛ в обеих группах были получены следующие данные: добавление к терапии Флатерона способствовало дополнительному снижению уровня триглицеридов на 34,6% ( $p < 0,05$ ). В I группе, где продолжался прием розувастатина 20 мг, еще через месяц терапии показатели МДА уменьшились еще на 27%, во II группе этот показатель уменьшился на 33% ( $p < 0,05$ ). СОД и КТ в I группе увеличились на 15 и 10,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). Во II группе эти значения в динамике увеличились на 23 и 21,4% соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Дополнительное назначение отечественного препарата Флатерон в дозе 300 мг/сут к уже принимаемому Розувастатину в дозе 20 мг/сут способствует нормализации системы ПОЛ, т.е. более усиленному снижению уровня МДА, увеличению каталазы и СОД и более выраженному снижению уровня ТГ на 34,6%.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, Флатерон, липидный спектр, СОД, МДА, каталаза.

Обусловленная большой социальной значимостью проблема вторичной профилактики ИМ диктует необходимость поисков путей оптимизации лечения больных, перенесших инфаркт миокарда. Внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого столетия статинов позволило существенно повлиять на смертность от ССЗ. Метаанализ 10 масштабных исследований, включавших около 80 тысяч пациентов, показал, что препараты данного класса обеспечивают снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 27%, инсультов – на 18%, общей смертности – на 15%. Результаты клинических исследований позволили существенно расширить показания к применению статинов у пациентов сердечно-сосудистого профиля. Основной акцент в них делается на достижение целевых уровней ХС-ЛПНП.

С позиций доказательной медицины прямых свидетельств о преимуществах одного статина перед другим не существует. Основным смыслом проведения крупных сравнительных исследований препаратов данной группы заключался в доказательстве существенного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при агрессивной терапии статинами (PROVEIT-TIMI 22, IDEAL). К сожалению, как показывают исследования, не у всех пациентов удается добиться назначения целевых доз статинов, а значит и достичь рекомендуемого уровня ХСЛПНП. Нередко это обусловлено побочными эффектами и плохой переносимостью препаратов. В этой связи для нас представляет интерес изучение антиатерогенных свойств препаратов, которые проявляют выраженное корректирующее влияние на нарушенный липидный обмен.

К таким препаратам можно отнести суммарный препарат флавоноидной природы, получаемый из наземной части растения *Thermopsis alterniflora* – Флатерон. По данным экспериментальных и клинических исследований препарат проявлял нормализующее действие на нарушенный обмен холестерина, ингибировал процессы свободно-радикального окисления липидов в организме, уменьшал соотношение холестерин/фосфолипиды в органах и тканях, а также улучшал энергетический потенциал клеточных систем [1, 2, 3].

**Цель исследования.** Оценка гиполипидемического эффекта и влияния на уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) больных с Q-ИМ Флатерона в дозе 300 мг/сут в комбинации с розувастатином 20 мг/сут.

**Материал и методы.** После получения письменного информированного согласия в исследование были включены 70 пациентов мужского пола в возрасте от 32 до 66 лет (средний возраст  $52,5 \pm 11,0$  лет) на 10–14 сутки после перенесенного первичного Q-ИМ. Верификация диагноза ОИМ осуществлялась на основании характерной клиники заболевания, данных ЭКГ и определения биомаркера некроза – тропонина I. В исследование включались пациенты, находящиеся на стационарном лечении с первых дней заболевания в Республиканском специализированном центре кардиологии (РСЦК) и получающие стандартную базисную терапию Q-ОИМ. Первичное обследование с определением липидного спектра, уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) проводилось до и по-

сле одномесячного приема отечественного препарата Флатерон. Все пациенты получали терапию в соответствии с рекомендациями ESC (2004 г.) по ведению больных ИМ, включавшую иАПФ,  $\beta$ -блокаторы, антиагреганты и статины (розувастатин). Забор крови проводился из локтевой вены натощак после 12-ти часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли ферментативным методом, на биохимическом автоматическом анализаторе «Daytona» фирмы Randox (Великобритания) с помощью тест-систем фирмы Randox. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$ . Для определения активности ПОЛ нами оценивались уровень малонового диальдегида (МДА) по методике Л.И. Андреевой и Л.А. Кожемякина (1988 г.). Состояние антиоксидантной системы оценивали по уровню каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД) по методике В.Т. Мхиторян и Г.Б. Баролян (1978 г.) [5, 6, 7, 8]. Первичное обследование проводилось на 12–14 сутки заболевания, после чего больные были рандомизированы на 2 группы: I

группа ( $n=40$ ) получала общепринятую стандартную терапию, включавшую иАПФ,  $\beta$ -блокаторы, антиагреганты и статины (розувастатин). II группа ( $n=30$ ) через месяц от начала терапии дополнительно к вышеуказанным препаратам принимала Флатерон – 300 мг/сут. Повторное обследование в обеих группах проводилось через два месяца от начала терапии. Необходимо учитывать, что в качестве исходных данных показателей в обеих группах приведены данные после месячного приема стандартной терапии. Математическую обработку материала проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica for Windows v. 6,0 с использованием парного и непарного  $t$ -критерия Стьюдента. Материалы представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверными считались изменения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Двухмесячный курс терапии завершили все больные. Терапия в целом по группам переносилась удовлетворительно. Побочных эффектов принимаемых препаратов не наблюдалось. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Показатели	I группа Розувастатин $n=40$	II группа Розувастатин+Флатерон $n=30$	
Возраст	52,5 $\pm$ 11,0	51,3 $\pm$ 10,2	Н.д
Локализация ИМ			
передний	24 (59%)	18 (60%)	Н.д
задний	15 (36,7%)	11 (37%)	Н.д
циркулярный	1 (2,5%)	1 (3,3%)	
Гипертоническая болезнь	28 (70%)	22 (73,3%)	Н.д
Сахарный диабет	8 (20%)	7 (23,3%)	Н.д
Аневризма	3 (7,5%)	2 (6,7%)	Н.д
Ранняя постинфарктная стенокардия	20 (50%)	16 (53,3%)	Н.д

Как видно из табл. 2, в группе розувастатина и Флатерона в снижении значений липидного спектра достоверной разницы не отмечалось, кроме триглицеридов, уровень которых в группе Флатерона был достоверно снижен ( $p=0,001$ ). На основании результатов исследования вторичного продукта ПОЛ-МДА и антиоксидантной защиты – СОД, КТ установлено, что все пациенты в начале исследования, до терапии, находились в состоянии выраженного окислительного стресса. Так, у всех исследуемых пациентов МДА, СОД, КТ исходно в среднем составили 29,2 $\pm$ 10,9 нмоль/мл, 11,4 $\pm$ 2,87 ед/мл, 8,18 $\pm$ 2,7 мкат/л соответственно, что достоверно отличалось от нормативных значений ( $p < 0,05$ ). На фоне одномесячной стандартной терапии, с включением в качестве статина розувастатин 20 мг, в целом, у всех больных наблюдалась положительная динамика в устранении дисбаланса в системе ПОЛ. То есть, МДА уменьши-

лась на 27%, СОД и КТ увеличились на 33 и 43% соответственно ( $p < 0,05$ ).

При сравнительном анализе состояния системы ПОЛ на фоне комбинированной терапии с Флатероном (300 мг/сут) и монотерапии розувастатином (20 мг/сут) выявили следующие данные. По итогам данных в I группе, где продолжался прием розувастатина (20 мг), еще через месяц терапии показатели МДА уменьшились еще на 27%, тогда, как во II группе Флатерона этот показатель уменьшился на 33% по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ ). Так же СОД и КТ в I группе в динамике увеличились на 15% и 10,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). Во II группе эти значения в динамике увеличились на 23 и 21,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). Результаты показывают, что антиоксидантный эффект липид снижающей терапии как с розувастатином, так и в комбинации с розувастатином с Флатероном дает достоверные улучшения



в системе ПОЛ. Между группами эти показатели не имели достоверности, но преимущество анти-оксидантной эффективности терапии во II группе было очевидно.

Таблица 2

Динамика уровня липидов и показателей ПОЛ на фоне различных схем гиполипидемической терапии

Показатели	этапы	I группа n=40	II группа n=30	p1	p2	p3
ОХ (мг/дл)	исход	157,1±35,1	155,1±36,8	0,6	0,3	0,05
	1 мес.	143,5±21,3	142,3±20,5			
ТГ (мг/дл)	исход	156,2±83,6	157,3±61,8	0,001	0,6	0,001
	1 мес.	140,6±51,2	102,7±36,1			
ХСЛПВП (мг/дл)	исход	40,9±10,1	39,9±10,2	0,9	0,7	0,7
	1 мес.	41,2±8	40,6±8,4			
ХСЛПНП (мг/дл)	исход	78,8±25,5	79,5±24,6	0,7	0,7	0,6
	1 мес.	77±10,1	77,1±13,9			
АЛТ (У/л)	исход	32,6±16	33,7±14,9	0,1	0,9	0,05
	1 мес.	32,3±16,2	27,1±10,9			
АСТ (У/л)	исход	23,5±7,8	23,8±6,5	0,06	0,4	0,04
	1 мес.	22,1±6,5	21,2±2,5			
МДА нмоль/мл	исход	21,2±5,12	22,3±6,1	0,08	0,0001	0,0001
	1 мес.	15,4±2,7	14,2±2,9			
СОД ед/мл	исход	15,2±5,46	16±4,9	0,07	0,02	0,01
	1 мес.	17,5±2,4	18,7±3,14			
Каталаза мкат/л	исход	11,7±4,9	11,9±4,6	0,08	0,001	0,001
	1 мес.	15,4±2,7	14,2±2,9			

Примечание: p1 – различия между группами в динамике; p2 – различия в динамике в I группе; p3 – различия в динамике во II группе.

**Обсуждение.** Ранее мы изучали липидснижающее влияние препарата Флатерон при включении его в стандартную терапию инфаркта миокарда. В проведенной работе было показано преимущественное триглицеридснижающее действие данного препарата. По данным работы П.П. Георгиной (С. Петербург, 2009 г.) выявлена корреляция низкой активности СОД с более высокими уровнями ТГ у мужчин, перенесших ИМ ( $\rho=0,01$ ), и более высокими ОХС в группе мужчин, перенесших ИМ после 60 лет. В то же время не было никаких корреляционных связей активности этого фермента с показателями липидного спектра у здоровых мужчин [15].

В данной работе нами изучалось влияние отечественного растительного препарата Флатерон на оксидативный стресс, что является одним из патогенетических механизмов ИБС. Известно, что окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП) резко увеличивает их атерогенность, способствуя развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения артерий. При этом патологические изменения при атеросклерозе проявляются

увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) вследствие нарушения процессов свободно радикального окисления [9]. Нормальное функционирование клеточных и субклеточных мембран зависит от целостности их фосфолипидных структур [10, 11]. Повреждения липидного бислоя мембран являются этапом некротического механизма гибели клеток и, как правило, связаны с активацией ПОЛ. Известно, что пероксидному окислению подвергаются, в первую очередь, ФЛ, содержащие в своем составе значительно больше ненасыщенных жирных кислот, чем нейтральные липиды [12, 13, 14]. Это в свою очередь при Q-волновом инфаркте миокарда способствует увеличению площади некроза, протекающем с немалыми постинфарктными осложнениями.

**Вывод.** Дополнительное назначение отечественного препарата Флатерон в дозе 300 мг/сут к уже принимаемому Розулипу в дозе 20 мг/сут способствует нормализации системы ПОЛ, т.е. более усиленному снижению уровня МДА, увеличению каталазы и СОД и более выраженному снижению уровня ТГ на 34,6%.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Сулейманова Э.Л. Влияние флалатерона на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца. *Ўзбекистон кардиологияси*, 2012, № 1–2, 282 стр.
2. Лупач Н. М. Метаболическая функция эндотелия и оксидантный стресс у лиц с гиперхолестеринемией и у больных с различными формами ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток: ГОУ ВПО РУДН. 2011. 24 с.
3. Балабас Г.М., Грищенко А.Е. Род *Filipendula Mill.* Лабазник. *F. Ulmaria (L.) Maxim.* (*Spiraea ulmaria L.*) Л. Вязолистный. // *Растит. ресурсы СССР*. Л.: Наука, 1987. Т. 111. С. 45–46.
4. Барнаулов О.Д. Поиск и фармакологическое изучение фитопрепаратов, повышающих резистентность организма к повреждающим воздействиям, оптимизирующих процессы репарации и регенерации: дис. д-ра мед. наук. Л., 1988. 487 с.
5. Гаврилов В.Б. и др. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов. *Лабораторное дело*, 1997 г., № 1.
6. Андреева Л.И. и др. Модификация метода определения перекисей липидов с ТБК, *Лабораторное дело*, 1988 г. № 2.
7. Мхиторян В.Т., Баралян Г.Б. СОД, *Экспериментальная и клиническая медицина*, 1978, № 6.
8. Арипов А.Н., Фесенко Л.М. Методы определения каталазы. *Клиническая биохимия: Методы*, – Ташкент, 2000 г.
9. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7: 48–61.
10. Макаров В.К. Фосфолипиды сыворотки крови в дифференциальной диагностике хронического вирусного гепатита В и цирротической стадии заболевания // *Клин. лаб. диагн.* – 2003. – № 2. – С. 41–42.
11. Lieber C.S., Robin S.L., Li J. et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrosis in the baboon // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106. – P. 152–159.
12. Скакун Н.Н., Степанова Н.Ю. Сравнительная оценка гепатопротективной, антиоксидантной желчегонной активности флавоноидных препаратов. // *Врач, дело*. 1988. № 12. С. 54–55.
13. Барнаулов О.Д. Поиск и фармакологическое изучение фитопрепаратов, повышающих резистентность организма к повреждающим воздействиям, оптимизирующих процессы репарации и регенерации: дис. д-ра мед. наук. – Л., 1988. 487 с.
14. Пардо Пералес Георгина. Метаболические и молекулярно-генетические маркеры антиоксидантной защиты у больных ишемической болезнью сердца. Автореферат диссертации. Санкт-Петербург 2009 г. стр. 12.
15. Поспелова М.Л., Барнаулов О.Д., Туманов Е.В. Антиоксидантная активность флавоноидов из цветков лабазника вязолистного *Filipendula ulmaria (L.) Maxim* ПФиБН 2005 г. № 1. 841 с.



## ВЗАИМОСВЯЗЬ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ С СЫВОРОТОЧНЫМИ БИОМАРКЕРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

УСМАНОВА З.А.

Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### КАРОТИД АТЕРОСКЛЕРОЗЛИ БЕМОРЛАРДА ТОМИР РЕМОДЕЛЛАШУВИ УЛЬТРАТОВУШ КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА ЗАРДОБ БИОМАРКЕРЛАРИ ОРАСИДАГИ БОҒЛИҚЛИК

Усманова З.А.

Каротид атеросклерози мавжуд беморлар зардобиди матрикс металлопротеиназаси – 9 (ММП-9), унинг тўқима ингибитори – 1 (ТИМП-1) ва липид профили миқдори аниқланди. Олинган натижалар томир ремоделлашувининг ультратовуш кўрсаткичлари билан солиштирилди. Уйқу артерияси томир ремоделлашуви кўрсаткичлари ошиши билан қон зардобиди ММП-9 миқдори ҳам ошади. Уйқу артерияси томир ремоделлашув индекси кўтарилиши билан атерогенлик индекси ва коэффициенти ҳам ошади.

**Калит сўзлар:** матрикс металлопротеиназаси – 9, матрикс металлопротеиназасининг тўқима ингибитори – 1, уйқу артерияси атеросклерози, липид кўрсаткичлари, томир ремоделлашуви.

### SUMMARY

#### RELATIONSHIP OF ULTRASOUND PARAMETERS OF VASCULAR REMODELING WITH SERUM BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Usmanova Z.A.

It was defined levels of matrix metalloproteinase – 9 (MMP-9), its tissue inhibitor – 1 (TIMP-1) and lipid profile in serum of patients with carotid atherosclerosis. The results are compared with the ultrasound parameters of vascular remodeling. The serum concentration of MMP-9 is increased with increasing indicators of vascular remodeling of the carotid arteries. Increasing of the index of vascular remodeling of the carotid arteries is associated with an increase in the index and atherogenic factor.

**Keywords:** matrix metalloproteinase – 9, tissue inhibitor of metalloproteinase – 1, carotid atherosclerosis, lipid profile, vascular remodeling.

### РЕЗЮМЕ

#### ВЗАИМОСВЯЗЬ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ С СЫВОРОТОЧНЫМИ БИОМАРКЕРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Усманова З.А.

Определены уровни матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и его тканевого ингибитора-1 (ТИМП-1), также липидный профиль в сыворотке больных с каротидным атеросклерозом. Полученные результаты сопоставлены с ультразвуковыми показателями сосудистого ремоделирования. По мере увеличения показателей ремоделирования сосудов сонных артерий повышается концентрация ММП-9 в сыворотке крови. Повышение индекса ремоделирования сосудов сонных артерий ассоциируется с увеличением индекса и коэффициента атерогенности.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, каротидный атеросклероз, липидный профиль, сосудистое ремоделирование.

Ремоделирование сосудов является важным процессом в развитии заболеваний артериальной и венозной системы. К структурным и функциональным изменениям сосудистой стенки приводит повреждение компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Известно, что ЭЦМ представляет собой структурную основу коллагена, протеогликанов, эластана, гликопротеинов и фибронектина, встроенных в различные клеточные компоненты. ЭЦМ – динамическая структура, которая сохраняет целостность и гомеостаз сосудистой

стенки путем взаимодействия с клеточными компонентами [5, 6].

Структура и функция ЭЦМ строго регулируются группой ферментов, так называемых матриксных металлопротеиназ (ММП), семейство которых в настоящее время включает около 28 представителей (от ММП-1 до ММП-28). ММП – это цинк-зависимые эндопептидазы, принадлежащие к семейству протеаз. Эндогенными ингибиторами ММП являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Любое изменение регулирования ММП может привести к нарушению гомеостаза

ЭЦМ. Повышение активности ММП-9 в сыворотке приводит к деградации ЭЦМ, которая способствует дестабилизации и разрыву атеросклеротической бляшки (АСБ) [8].

**Цель работы.** Изучение взаимосвязи показателей сосудистого ремоделирования с уровнем ММП-9 и его тканевым ингибитором (ТИМП-1) у больных с каротидным атеросклерозом.

**Материал и методы.** В исследование включены 146 больных (110 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 46 до 88 лет (средний возраст  $67,5 \pm 6,7$  лет) с атеросклеротическими бляшками сонных артерий, выявленных методом цветового дуплексного сканирования (ЦДС) (ТКИМ ОСА более 1 мм в стандартной точке измерения) (ТКИМ ОСА > 1 мм). Контрольная группа составила 20 лиц сопоставимого возраста и пола без каротидного атеросклероза (ТКИМ менее 1 мм в стандартной точке измерения) (ТКИМ ОСА < 1,0 мм). Критериями исключения явились: острый инфаркт миокарда, кардиомиопатии, острый миокардит, перикардит, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани, острые инфекционные заболевания, пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, больные с фракцией выброса левого желудочка менее 45%.

ЦДС внечерепных отделов брахиоцефальных артерий проведено всем пациентам на ультразвуковом сканере HD3 (Phillips, Нидерланды) по стандартной методике при помощи линейного датчика частотой 5,0–10,0 МГц. Исследовались обе общие сонные артерии (ОСА) в продольной и поперечной проекциях с целью выявления сечения, в котором атеросклеротическая бляшка (АСБ) имеет наибольший размер. Также были исследованы области бифуркаций ОСА с обеих сторон, внутренние и наружные сонные артерии, позвоночные артерии, брахиоцефальный ствол, подключичные артерии. Процент степени стенозирования (СССА) осуществлялся в зоне максимального сужения просвета артерии. Определялась толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) как в стандартной точке измерения (за 1 см до каротидной бифуркации), так и в области АСБ (максимальная ТКИМ). Степень атеросклеротического изменения сосудов определяли по ТКИМ ОСА в стандартной точке измерения [2]: 1) (степень ТКИМ 0); 2) ТКИМ ОСА 1,1–1,3 мм (степень ТКИМ I); 3) ТКИМ ОСА > 1,4, но < 2 мм (степень ТКИМ II); 4) (степень ТКИМ III).

Нами изучены скорость кровотока, характер, тип, эмбологенность, поверхность, длина и расположение АСБ. Вычислялся индекс ремоделирования по формуле:  $IP = \frac{IAD_{АСБ}}{IAD_{инт.}}$  где IP – индекс ремоделирования,  $IAD_{АСБ}$  – интерадвентициальный диаметр в области атеросклеротической бляшки,  $IAD_{инт.}$  – интерадвентициальный диаметр в ближайшей интактной области.  $IP < 0,95$  свиде-

тельствовало о наличии внутреннего ремоделирования,  $IP 0,95-1,05$  об отсутствии ремоделирования и  $IP > 1,05$  – о наличии наружного ремоделирования [1].

У всех больных однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 часов после приема пищи. Все образцы венозной крови немедленно центрифугировались, сыворотки замораживались при температуре  $-20$  градусов. Определены концентрации ММП-9 и ТИМП-1 с использованием стандартных тест-систем для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems GmbH, Австрия) на планшетном спектрофотометре Plate Reader (Hospitex Diagnostics, Италия).

В сыворотке крови также определены показатели липидного профиля энзиматическими методами: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицериды (ТГ) с помощью реактивов Human (Германия) на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-200 (Китай). Вычислялись индекс (ИА) и коэффициент атерогенности (КА) по формуле:  $IA = \frac{ХСЛНП}{ХСЛВП}$  и  $KA = \frac{ОХС - ХСЛВП}{ХСЛВП}$ .

Статистическую обработку результатов проводили с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартной ошибки средней (m) и представляли в виде  $M \pm m$ . Различия между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента и считали статистически значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ . Для выявления взаимосвязи между показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона.

**Результаты.** У 70 (48%) больных основной группы имело бессимптомное течение хронической ишемии головного мозга 1 степени, у 4 (3%) – 2 степени, у 24 (16%) 3 – степени и у 48 (33%) – 4 степени хронической ишемии головного мозга.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Уровни ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП в пределах нормальных значений у многих пациентов (соответственно у 84, 56, 68,5 и 90%). Также средний уровень этих показателей лежал в пределах нормы, что объясняется, по-видимому, тем, что 72 (49%) больных принимали статины. Однако средняя концентрация ТГ в группе больных оказалась повышенной – 1,96 ммоль/л табл. 2.

Оценка индекса сосудистого ремоделирования показала следующее: наружное ремоделирование встречалось у 40% больных, также у 40% пациентов артериальное ремоделирование не обнаруживалось, у 20% больных наблюдалось внутреннее ремоделирование. Но в среднем в группе больных преобладало внутреннее ремоделирование и IP составил  $0,75 \pm 0,06$ .

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика больных**

Показатели	Значение
Возраст, лет (M±m)	66±1,07
Мужчины (n/%)	55 (75)
Женщины (n/%)	18 (25)
Артериальная гипертония (n/%)	68 (93)
Гиперлипидемия (n/%)	37 (51)
Ожирение (n/%)	26 (36)
Сахарный диабет 2 типа (n/%)	28 (38)
Стенокардия напряжения: (n/%)	62 (85)
ФК II	55 (75)
ФК III	7 (10)
Инфаркт миокарда в анамнезе (n/%)	10 (14)
Перенесенный инсульт (n/%)	26 (36)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±m)	27,5±0,47
ТКИМ ОСА, мм (M±m)	0,99±0,03
СССА, % (M±m)	56,2±2,97
ИР слева	1,07±0,01
ИР справа	1,06±0,01
ИР средний ((ИР слева+ИР справа)/2)	0,75±0,06

Примечание: ФК – функциональный класс, ИМТ – индекс массы тела, ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, СССА – степень стеноза сонных артерий, ИР – индекс ремоделирования.

Таблица 2

**Характеристика показателей липидного профиля в сыворотке обследуемых**

Показатели	контрольная группа (n=20)	группа больных (n=146)
ОХС, ммоль/л (норма<=5,7)	5±0,5	4,96±0,12
ТГ, ммоль/л (норма<=1,71)	1,7±0,12	1,96±0,13
ХС ЛВП, ммоль/л (норма>=0,9)	1,06±0,13	0,98±0,02
ХС ЛНП, ммоль/л (норма<=4,5)	3,8±0,4	3,52±0,1
Индекс атерогенности (норма<=3,0)	3,1±0,1	3,7±0,1
Коэффициент атерогенности (норма<=3,5)	3,6±0,1	4,2±0,1

Что касается сывороточных уровней биомаркеров, то уровень ММП-9 был в 1,8 раза, ТИМП-1 – в 1,4 раза, а индекс ММП-9/ТИМП-1 – в 1,3 раза выше в группе больных по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Характеристика уровней ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке у больных каротидным атеросклерозом представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Уровни ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке**

Показатели	контрольная группа (n=20)	группа больных (n=146)
ММП-9, нг/мл	197,42±10,4	330,6±29,5**
ТИМП-1, нг/мл	1192,5±61,5	1652,5±89,6**
ММП-9/ТИМП-1	0,15±0,02	0,2±0,01*

Примечание: \* – p<0,05, \*\* – p<0,001.

При корреляционном анализе установлена умеренная положительная корреляционная связь СССА с уровнями ММП-9 и ТИМП-1 (r=0,47 и r=0,53, соответственно, p<0,001). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь ИР слева с уровнем ММП-9 (r=0,36; p<0,05). Также обнаружена положительная связь среднего ИР с индексом и коэффициентом атерогенности (r=0,39 и r=0,37, соответственно, p<0,05).

**Обсуждение.** Результаты данного исследования показали повышенную концентрацию ММП-9, ТИМП-1 и индекса ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови у больных с каротидным атеросклерозом. Кроме того, обнаружена значимая положительная корреляция уровней ММП-9 и ТИМП-1 со степенью стеноза сонных артерий, что совпадает с данными других авторов [3, 4, 7].

В нашем исследовании не отмечено корреляции ММП-9 и ТИМП-1 с ТКИМ ОСА, что подтверждают результаты других исследований [7]. Интересна выявленная связь индекса ремоделирования с уровнем ММП-9, что подтверждает роль ММП в деградации ЭЦМ [5, 6]. Повышение значения индекса ММП-9/ТИМП-1 указывает на преобладание активности ММП-9 над уровнем ТИМП-1 у больных с каротидным атеросклерозом.

Сосудистое ремоделирование – один из основных факторов формирования атеросклеротической бляшки и изменения геометрии артерий. Полученные результаты свидетельствуют о значении дисбаланса в системе ММП и их ингибиторов в генезе ремоделирования артерий, что, возможно, связано с их участием в расщеплении экстрацеллюлярного матрикса.

**ВЫВОДЫ**

1. По мере увеличения показателей ремоделирования сосудов сонных артерий повышается концентрация ММП-9 в сыворотке крови.
2. С увеличением СССА повышаются ММП-9 и ТИМП-1.
3. Повышение индекса ремоделирования сосудов сонных артерий ассоциируется с увеличением индекса и коэффициента атерогенности.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Дадова Л.В. Клиническое значение ультразвуковых доплеровских методов исследования у больных атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и сахарным диабетом 2-го типа: док. мед. наук. ... автореф. дис. – Москва: ИКК ФГУ «РКНПК», 2008. – 43 с.
2. Розыходжаева Г.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста (патогенетические и клинико-диагностические аспекты): док. мед. наук. ... автореф. дис. – Ташкент: РСНПМЦТ и МР, 2006. – 44 с.
3. Alvarez B., Ruiz C., Chacón P. et al. Serum values of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 as related to unstable plaque and inflammatory cells in patients with greater than 70% carotid artery stenosis // *J Vasc Surg.* 2004; 40(3): 469–475.
4. Gaubatz J.W., Ballantyne C.M., Wasserman B.A. et al. Association of Circulating Matrix Metalloproteinases with Carotid Artery Characteristics: The ARIC Carotid MRI Study // *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2010; 30(5): 1034–1042.
5. Lim C.S., Shalhoub J., Gohel M.S., et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease-a potential therapeutic target? // *CurrVasc Pharmacol.* 2010; 8(1): 75–85.
6. Raffetto J.D., Khalil R.A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease // *Biochem Pharmacol.* 2008; 75: 346–359.
7. Romero J.R., Vasan R.S. et al. Association of carotid artery atherosclerosis with circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling: the Framingham Offspring Study // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008; 17: 412–417.
8. Silvello D., Narvaes L.B., Albuquerque L.C. et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability // *Biomarkers.* 2014; 19: 49–55.



## РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

АТАХОДЖАЕВА Г.А., РАХИМОВ Ш.М.

Ташкентский Педиатрический медицинский институт. Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ РИВОЖЛАНИШИДА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ РОЛИ

Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М.

**Мақсад:** сурункали юрак етишмовчилиги билан оғриган беморларда эндотелиал фаолият ҳолати метаболик синдромнинг компонентларига кўра ўрганилди. Инфарктдан кейинги кардиосклероз билан асоратланган сурункали юрак етишмовчилиги ФС II–III бор бўлган 60 нафар эркак беморлар текширигандан ўтказилди. Томирлар эндотелиал фаолиятни D.S. Celemajer (1992) нинг реактив гипереремия методикаси бўйича 7 МГц чизиқли датчик ёрдамида Siemens (Корея) ультратовуш аппаратида ўтказилди. СЮЕ билан оғриган беморларда эндотелиал фаолиятнинг бузилишига сабаб бўладиган омил сифатида қандли диабетнинг МСнинг бошқа кўринишлари билан намоён бўлиши, айниқса дислипидемия билан биргаликда кечиши аниқланди.

**Калит сўзлар:** сурункали юрак етишмовчилиги, метаболик синдром, реактив гиперемия, эндотелиал дисфункция.

### SUMMARY

THE ROLE OF METABOLIC FACTORS IN DEVELOPMENT OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Atakhodjaeva G.A., Rakhimov Sh.M.

**Summary:** The state of endothelial function in patients with CHF, depending on the representation of MS components was analyzed thoroughly. 60 patients with CHF FC II–III due with postinfarction cardiosclerosis were examined. The investigation of the endothelial function state was performed by using the sample with reactive hyperemia according to D.S. Celemajer methods (1992), by a linear probe of 7 MHz Siemens ultrasound system (Korea). It was established that chronic heart failure is accompanied by endothelial dysfunction, which is most observed in patients with MS. The most aggravating factor of endothelial function in patients with chronic heart failure is appeared to be the combination diabetes of type 2 with the other MS components, especially with dyslipidemia.

**Keywords:** chronic heart failure, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, reactive hyperemia.

### РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Атаходжаева Г.А., Рахимов Ш.М.

Проанализировано состояние эндотелиальной функции у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС. Были обследованы 60 больных с ХСН ФК II–III, обусловленной ПИКС. Исследование состояния ЭФ осуществляли с помощью пробы с реактивной гиперемией по методике D.S. Celemajer (1992) с помощью линейного датчика 7 МГц ультразвуковой системы Siemens (Корея). Установлено, что нарушение функции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью наиболее выражено при МС. Факторами, наиболее ухудшающим ЭФ у больных с ХСН, является сочетание СД<sub>2</sub> с другими компонентами МС, особенно с ДЛП.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, реактивная гиперемия.

Проблема постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка, ведущей причины развития хронической сердечной недостаточности у 40% больных, становится все более актуальной. Высокая распространенность данного заболевания играет одну из основных ролей в смертности от сердечно-сосудистых причин [1, 3]. Фактором риска, существенно ухудшающим течение

и прогноз ХСН, несомненно, является метаболический синдром (МС), распространенность которого в два раза превышает распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД<sub>2</sub>), а компоненты МС – инсулинорезистентность (ИР). Абдоминальное ожирение (АО) и артериальная гипертензия (АГ) могут служить прогностическими маркерами развития ХСН [3, 7].

Важно также отметить роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХСН. Ранее проведенные исследования рассматривают эндотелиальную дисфункцию основным звеном в патогенезе СД<sub>2</sub> и АГ, который несомненно связан с процессами атерогенеза, регуляцией сосудистого тонуса и тромбообразования [5, 11, 12]. Характер и механизмы функциональных изменений сосудов при различных ССЗ, в частности при ХСН под влиянием МС изучены недостаточно.

**Цель работы.** Изучить состояние и взаимосвязь эндотелиальной функции с различными факторами МС у больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной постинфарктным кардиосклерозом.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 60 больных мужского пола с ХСН (II–III ФК NYHA) с постинфарктным кардиосклерозом. Давность перенесенного инфаркта миокарда – от 6 месяцев до 5 лет. Всем обследованным проведено комплексное исследование, включающее: антропометрические параметры (масса тела, кг; рост, см; индекс массы тела – ИМТ, кг/м<sup>2</sup>; окружность талии – ОТ и бедер – ОБ, см), измерение АД, лабораторное исследование (гликемия натощак, ммоль/л; липиды крови, ммоль/л). В зависимости от компонентов МС выделены три группы больных: I группа (n=20) – больные без МС; II группа (n=19) – больные с различной комбинацией дислипидемии (ДЛП) с АО, АГ и гипертриглицеридемией; III группа (n=21) – больные с различной комбинацией ДЛП и сахарного диабета 2-го типа (СД<sub>2</sub>) с АО, АГ и гипертриглицеридемией.

О состоянии эндотелиальной функции сосудов судили по данным доплерографии плечевой артерии. При этом использовали пробу с реактивной гиперемией по методике D.S.Celemajer (1992). Изменения диаметра правой плечевой артерии (ППА) оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц ультразвуковой системы Siemens (Корея). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировалось с зубцом R ЭКГ. Исследование проводилось в триплексном режиме. Регистрировали следующие показатели ЭФ ППА: D<sub>0</sub>, см – диаметр ПА в покое; D<sub>1</sub> – диаметр ПА после пробы с РГ, см; D<sub>2</sub> – диаметр ПА на 3-й минуте после пробы с НТГ, см; D<sub>3</sub> – диаметр ПА на 6-й минуте после пробы с НТГ, см; V<sub>s</sub> – пиковая систолическая скорость кровотока на ПА; V<sub>d</sub> – максимальная диастолическая скорость на ПА. Рассчитывали показатели: V<sub>cp</sub> – усредненная скорость во времени:  $V_{cp} = (V_s + 2V_d) / 3$ ; ЭЗВД – эндотелий зависимая вазодилатация:  $ЭЗВД = (D_1 - D_0) / D_0 \cdot 100\%$ ; ЭНЗВД – эндотелий независимая вазодилатация (НТГ 3' и 6'):  $ЭНЗВД = (D_{2(3)} - D_0) / D_0 \cdot 100\%$ . В качестве контрольной группы (КГ) обследованы 18 практически здоровых лиц.

При диагностике МС использованы критерии диагностики МС Международной Федерации Диабета (International Diabetic Foundation, IDF, 2009). Обследованные больные находились на стационарном лечении в отделении кардиологии городской клинической больницы № 7 г. Ташкента. Обследование больных проводили на основе договора в Городском медицинском консультативно-диагностическом центре г. Ташкента (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатели	I группа (n=20)	II группа (n=19)	III группа (n=21)
Возраст, годы	55,9±5,4	55,7±5,5	57,6±4,5
Давность заболевания, годы	7,9±0,71	6,8±0,6	7,8±0,8
Давность ПИКС, годы	3,9±0,51	4,7±0,65	5,2±0,45
Общий холестерин, ммоль/л	5,98±0,51	6,24±0,62	6,55±0,62
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,08	0,91±0,07	0,82±0,08*
ЛПНП, ммоль/л	3,82±0,25	4,25±0,31	4,76±0,32*
ТГ, ммоль/л	1,63±0,11	1,94±0,12*	1,75±0,13
коэффициент атерогенности	2,92±0,31	3,41±0,24*	3,35±0,34*
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,71±0,4	5,28±0,5	5,85±0,5*
ОТ, см	90,6±4,8	98,6±5,1	104,3±6,3*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3±2,14	32,1±2,5*	25,1±1,9
САД, мм рт.ст.	115,5±10,5	128,6±11,9	135,3±10,2
ДАД, мм рт.ст.	82,4±6,2	90,5±6,5	95,7±5,5*

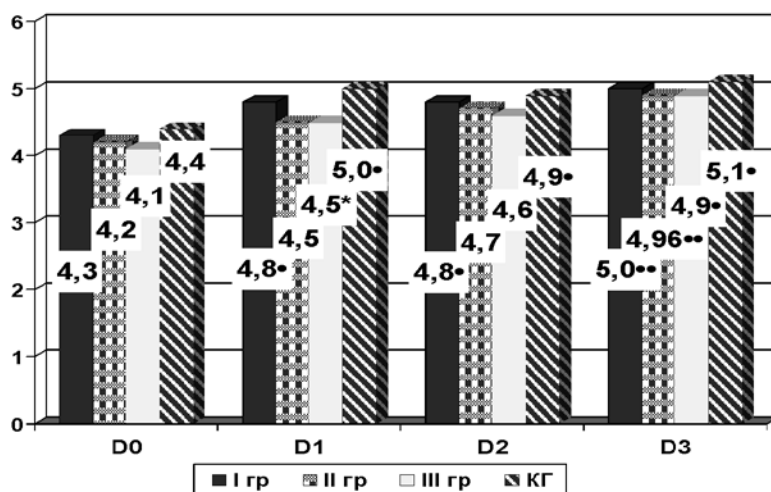
Примечание: \* – p<0,05 по отношению к I группе исследования.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета стандартной электронной программы «biostatic for Windows, версия 4,03». Параметры описывались в виде  $M \pm \delta$ . При распределении значений групповые сравнения количественных переменных проводили с использованием вариационного статистического критерия Стьюдента ( $t$ ). Для анализа зависимостей признаков рассчитывали с использованием коэффициента парной корреляции Пирсона ( $r$ ). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Результаты анализа клинических характеристик показали, что обследованные группы больных являются сопоставимыми по возрасту, полу, давности ИБС и

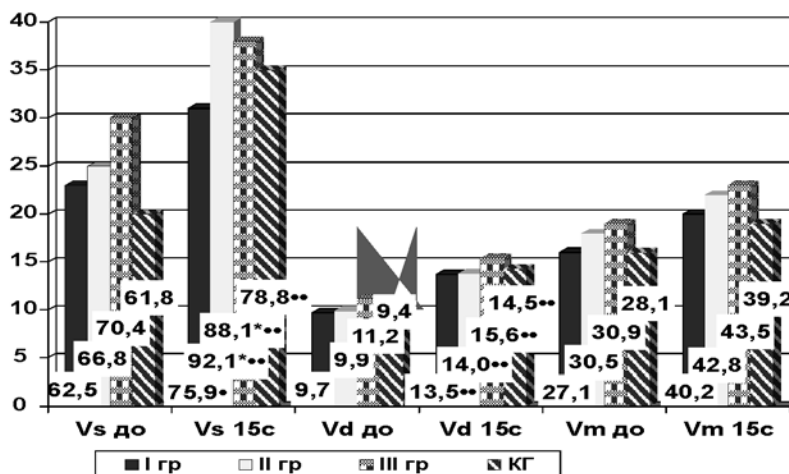
перенесенного инфаркта миокарда. Существенное различие между группами имеется по показателям липидного профиля, глюкозы в крови ОТ, ИМТ и ДАД. Больные II группы отличаются от больных I группы высоким содержанием ТГ и ИМТ. Больные III группы отличаются от первых двух групп значительно низким содержанием в крови ЛПВП, высоким содержанием ЛПНП и глюкозы, а также большим ОТ и высоким ДАД.

Результатами исследования установлено, что в исходном состоянии не было статистически достоверного различия между группами по диаметру ППА (рис. 1). Было установлено что, у больных III группы исходная систолическая скорость кровотока в ПА превышает на 15,2% ( $p < 0,05$ ) показателя контрольной группы.



*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателем КГ. • –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями.

Рис 1. Изменение диаметра ППА у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС.



*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателем КГ. • –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями.

Рис 2. Изменение скорости кровотока в ППА у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС.

Через 15<sup>»</sup> после сжатия манжетой в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе диаметр плечевой артерии увеличился на 12,8% ( $p < 0,05$ ). На небольшое ускорение кровотока в I группе наблюдается статистически достоверное увеличение диаметра ПА (9,5%;  $p < 0,05$ ). Во II и III группах, где отмечено наибольшее ускорение кровотока, диаметр ПА увеличился на 5,1 и 5,5% ( $p > 0,05$ ) соответственно. В III группе диаметр ПА после пробы с РГ по сравнению с контрольной группой меньше на 10,9% ( $p < 0,05$ ). Изменение диаметра ПА в различных группах,

вызванное применением нитроглицерина, достоверно не различалась (рис. 2).

При анализе показателя ЭЗВД у больных с ХСН выявлено снижение ЭЗВД во всех группах больных с ХСН по отношению к КГ. В частности было отмечено снижение ЭЗВД в I группе на 26,1% ( $p < 0,05$ ), во II на 65,0% ( $p < 0,001$ ), и в III на 68,1% ( $p < 0,001$ ) по отношению к данным КГ группы. Выявленная слабая реакция ЭЗВД у больных III группы с ХСН ФК II–III и МС обуславливается эндотелий поражающим влиянием СД2 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ЭЗВД у больных с ХСН в зависимости от представленности компонентов МС

Показатели	Группы	I группа (n=20)	II группа (n=19)	III группа (n=21)	КГ (n=18)
ЭЗВД, %		9,59±0,76*	7,33±0,51**	7,2±0,62**	12,1±1,04
ЭЗЗВД, %(НГ 3")		10,6±1,52	12,7±2,03	11,9±1,6	11,52±2,0
ЭЗЗВД, %(НГ 6")		15,2±2,1	18,1±1,97	17,0±2,06	16,07±1,42

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с показателем КГ; • –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями.

В многочисленных научных исследованиях ЭФ в здоровой популяции доказано снижение ЭЗВД с возрастом. В проведенном исследовании нами была проанализирована корреляционная зависимость между показателями ЭЗВД и возрастом больных, длительностью заболевания ИБС, а также давностью перенесенного ОИМ. Была установлена отрицательная корреляционная зависимость. Так во II группе больных отмечалась умеренная отрицательная зависимость между показателем ЭЗВД и давностью заболевания ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), давностью ПИКС ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ). В III группе исследования наблюдалась существенная отрицательная зависимость между ЭФ и возрастом больных ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,005$ ), давностью заболевания ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), давностью ПИКС ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,01$ ). Корреляционные связи между данными показателями в I группе были очень слабыми ( $p > 0,05$ ). Из приведенных данных видно, что наличие ДЛП и СД2 у больных с ХСН усугубляют уже имеющегося с возрастом и наличием ИБС и постинфарктным кардиосклерозом эндотелиальной дисфункции. Известно, что с возрастом, особенно при наличии ИБС, отмечается процесс накопления конечных продуктов окисления и гликолизирования в субэндотелиальном пространстве, который сопровождается активацией свободнорадикальных процессов. В результате чего возникают дефицит NO и накопление продуктов перекисного окисления. Наличие у больных СД и ДЛП усугубляют уже имеющийся процесс, ускоряя развитие ЭД.

Изучение зависимости функционального состояния эндотелия у больных ХСН и МС ( $X_{\text{общ}}$ , ЛПВП, ЛПНП, ТГ, ОТ, ИМТ) в зависимости от различных метаболических факторов выявило зако-

номерную зависимость ЭФ от выраженности компонентов МС. Так, в частности, у больных I группы без МС отмечалась существенная зависимость ЭЗВД и уровня ЛПВП ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,01$ ). Корреляционная зависимость с остальными показателями МС была слабой ( $p > 0,05$ ). У больных II группы исследования отмечалась умеренная отрицательная корреляционная связь между показателями ЭЗВД и  $X_{\text{общ}}$  ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), ЛПНП ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем глюкозы крови натощак ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ). В III группе больных отмечалась отрицательная корреляция между ЭЗВД и ЛПНП ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ), ТГ ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), ОТ ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ), ИМТ ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлена умеренная корреляционная зависимость между показателями ЭЗВД и ЛПВП ( $r = 0,30$ ;  $p < 0,05$ ) в III группе больных. Приведенные данные корреляционного анализа доказывают, что в развитии и усугублении ЭД особая роль принадлежит высокому уровню ЛПНП, ТГ, гипергликемии и повышенной ИМТ.

**Обсуждение.** Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать наличие МС у больных с ХСН значимым патогенетическим звеном, ухудшающий прогноз заболевания [6, 10]. Хотя основной причиной развития ХСН является ИБС в сочетании АГ или без нее, фактором риска, существенно ухудшающего течение и прогноз заболевания, несомненно, является и МС. При этом распространенность МС в два раза превышает распространенность сахарного диабета, а компоненты МС (инсулинорезистентность, ожирение, АГ) могут служить прогностическими маркерами развития практически всех ССЗ вообще и ХСН в частности [10, 14]. Все вышеизложенное явилось основанием для формирования трех групп боль-



ных в зависимости от представленности у них компонентов МС.

Результатами наших исследований установлено, что у больных с ХСН имеется ЭД, выраженность и характер этой дисфункции зависит от наличия и характера представленности компонентов МС. В оценке состояния эндотелиальной функции важное значение имеет анализ реакции стенки сосудов на изменение скорости кровотока. Таким образом, у больных с ХСН, развивающийся на фоне различной комбинации компонентов МС (II и III гр.) в ответ на значительное увеличение стимула наблюдается неадекватное расширение сосудов. Несмотря на значительное ускорение кровотока после пробы с РГ, их диаметр уступал диаметру сосудов контрольной группы, что является признаком ЭД, что проявляется нарушением ЭЗВД.

Полученные данные свидетельствуют о снижении эндотелийзависимой вазодилатации у больных с ХСН. Сочетание ДЛП и СД2 на фоне АО и АГ в еще большей степени усугубляет этот патологический процесс. Таким образом, результатами исследования с использованием ультразвука установлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных ХСН. Увеличение компонентов МС, особенно сочетание ДЛП с СД2, усугубляет данный патологический процесс [2, 9]. Доказательством этому является наименьший диаметр ПА при наибольшем ускорении кровотока при пробе с РГ.

Имеющиеся многочисленные данные указывают, что на функцию эндотелия оказывают дей-

ствие не только метаболические и гемодинамические параметры, но и возрастные аспекты [8,10]. В частности, в проведенном нами анализе выявлена отрицательная корреляционная зависимость между ЭЗВД и возрастом больных, длительностью заболевания и давностью ОИМ. Это указывает, что наличие ДЛП и СД2 у больных с ХСН усугубляют уже имеющегося с возрастом и наличием ИБС и постинфарктным кардиосклерозом эндотелиальной дисфункции.

Результаты анализа зависимости функционального состояния эндотелия у больных ХСН и МС (ХС<sub>общ</sub>, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, ОТ, ИМТ) в зависимости от различных метаболических факторов выявили закономерную зависимость ЭФ от выраженности компонентов МС. Выявленная умеренная отрицательная корреляция у больных с ХСН с МС (ДЛП и СД<sub>2</sub>) между показателями ЭЗВД и факторами МС указывают, что в развитии и усугублении ЭД особая роль принадлежит высокому уровню гипергликемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии и повышенному ИМТ.

#### ВЫВОДЫ

1. Наличие ДЛП и СД2 у больных с ХСН усугубляют уже имеющийся с возрастом и давностью ИБС постинфарктный кардиосклероз в развитии эндотелиальной дисфункции.

2. В развитии и усугублении ЭД при ХСН и МС особая роль принадлежит высокому уровню гипергликемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии и повышенному ИМТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Даннелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН)// Сердечная Недостаточность 2004; 5(1); 4–7.
2. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В.//Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. Росс. Кард.журн. 2010; 2: 84–91.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)// Сердечная недостаточность 2010; 1: 3–63.
4. Хакютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. /Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия. Физиол. журнал им. И.М.Сеченова. 1993; 8: 1–21.
5. Fornoni A., Raji I. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction //Current Hipertention Reports. 2005; 7: 88–95.
6. Klausen K.P., Parving H.H. et al. The association between metabolic syndrome, microalbuminuria and impaired renal function in the general population impact on cardiovascular diseases and mortality//J.inter.med. 2007; 262(4): 470–481.
7. Raghava S. Velagaleti M.D., Joseph Massaro Ph.D., Ramachandran S., Vasan M.D. et al. Relations of Lipid Concentrations to Heart Failure Incidence//The Framingham Heart Study Circulation 2009; 120: 2345–2350.
8. Ronald M., Witteles M.D., Michael B. Fowler M.B. Insulinresistent Cardiomiopathy Clinical Evidence Mechanisms and Treatment options FACCJ//Am. Coll Cardiol; 2008; 51: 93–102.
9. Takeki Susuki, MD; Ronit Katz, PhD; Nancy, Swords Jenny, PhD. Metabolic Syndrome, Inflammation, and Incident Heart Failure in the Eldery The Cardiovascular Health Study Circulation// Heart Failure 2008; 1: 242–248.
10. Thrainsdottira I.S., Aspelundb T., Gudnasonb V. et al Increasing glucose levels and BMI predict heart failure Experience from the Reykjavik Study//Eur.J. Heart Failure 2007 9(10), 1051–1057.

## ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*РАХИМОВА Г.Н., АЗИМОВА Ш.Ш.*

*РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз., кафедра эндокринологии Таш ИУВ МЗ РУз,  
г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### МЕТАБОЛИК СИНДРОМЛИ ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА ЛИПИД ВА УГЛЕВОДЛАР АЛМАШИНУВИ КЎРСАТКИЧЛАР

*Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш.*

**Мақсад:** ўзбек миллатига мансуб экзоген-конституционал семизлик билан оғриган, метаболик синдроми бўлган болалар ва ўсмирларда липид ва углевод алмашинуви баҳолаш.

**Материал ва услублар:** ўзбек миллатига оид 80 та экзоген-конституционал семизлик билан оғриган, метаболик синдромли 10 дан 16 ёшгача бўлган болалар ва усмирлар текширилди. Улардан 45 (56,3%) ўғил болалар ва 35(43,8%) қизларни ташкил қилди. Беморларни ўртача ёши эса,  $11,7 \pm 0,25$  ёшни ташкил қилди.

**Натижалар:** Метаболик синдром билан оғриган беморларда липид спектрини бузилиши яққол кўзга ташланади. Артериал кон босимнинг меъёрдан кўтарилиши 20,6%ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда наҳорги гликемиянинг бузилиши 31%ни ташкил этди. Гликирланган гемоглобиннинг меъёрдан кўтарилиши 6,9% ни ташкил этди.

**Хулоса:** 1. Липид алмашинувининг бузилиши кўпроқ 10–<16 ешли метаболик синдромли ўсмирларда кузатилиб, бу ҳолат дислипидемиянинг IV типига хосдир.

2. Углевод алмашинувининг бузилиши метаболик синдромли ўсмирларда, наҳорги гликемиянинг бузилиши 31%, гликирланган гемоглобиннинг меъёрдан кўтарилиши 6,9% да учради.

**Калит сўзлар:** ўсмирлар, экзоген-конституционал семизлик, инсулинрезистентлик, дислипидемия, метаболик синдром.

### SUMMARY

#### LIPID AND CARBOHYDRATE PARAMETERS AT CHILDREN AND TIENAGERS WITH METABOLIC SYNDROME

*Raximova G.N., Azimova Sh.Sh.*

**Aim:** to assess lipid and carbohydrate metabolism in Uzbek children and adolescents with exogenous-constitutional obesity by presence of metabolic syndrome.

**Materials and methods.** We examined 80 Uzbek adolescents with exogenous-constitutional obesity aged from 10 to 16; 45 boys (56,3%) and 34 girls (43,8%) were among them (mean age  $11,7 \pm 0,25$  years).

**Results.** Lipid profile disorders are registered more frequently in patients with the metabolic syndrome. Increased blood pressure is registered in 20,6% of patients with the metabolic syndrome, while in the group without the metabolic syndrome is not found per se.

In the group with metabolic syndrome frequency of impaired fasting glucose was 31,0%, respectively. Increase HbA1s detected in 6,9%, respectively.

#### **Conclusions.**

1. Lipid profile disorders are registered more frequently in patients with metabolic syndrome aged from 10 to <16 years, which corresponds to the IV type dislipidemia.

2. Prevalence of impaired glucose tolerance in adolescents with metabolic syndrome was 31,0%. Increase in HbA1c level could be seen in 6.9%.

**Keywords:** adolescents, exogenous-constitutional obesity, insulin resistance, dislipidemia, metabolic syndrome.

### РЕЗЮМЕ

#### ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш.*

**Цель.** Оценить состояние липидного и углеводного обмена у детей и подростков с экзогенно- конституциональным ожирением в узбекской популяции в зависимости от наличия метаболического синдрома.

**Материал и методы.** Обследованы 80 детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением узбекской популяции в возрасте от 6 до 16 лет, из них мальчики составили 45 (56,3%) и девочки 35 (43,8%). Средний возраст больных –  $11,7 \pm 0,25$  лет.

**Результаты.** Нарушение липидного спектра чаще достоверно отмечается у больных с метаболическим синдромом. Повышение артериального давления отмечается у 20,6% больных с метаболическим синдромом, тогда как в группе без метаболического синдрома таковых не обнаружено.



В группе с метаболическим синдромом частота нарушения гликемии натощак составила соответственно 31,0%. Повышение HbA1c отмечается соответственно у 6,9%.

**Выводы.** Нарушение липидного обмена чаще встречается у пациентов в возрасте 10–<16 лет с метаболическим синдромом, что соответствует дислипидемии IV типа.

У подростков с метаболическим синдромом частота нарушения гликемии натощак составила соответственно 31,0%. Повышение HbA1c отмечается соответственно у 6,9%.

**Ключевые слова:** подростки, экзогенно-конституциональное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, метаболический синдром.

**М**етаболический синдром (МС) – это совокупность факторов риска развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, к которым относятся ожирение центральной части тела, дислипидемия, нарушенная толерантность к глюкозе, гипертензия и инсулинорезистентность. МС обуславливает раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов и сахарного диабета, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования ряда тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и ранней смерти [17].

Известно, что истоки формирования патологических процессов в рамках МС закладываются в детском возрасте, поэтому своевременное выявление групп риска и ранняя диагностика МС среди детей и подростков с избыточной массой тела позволяют более эффективно решать проблему профилактики вышеуказанных осложнений [3; 4; 5].

Оценка взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обмена лежит в основе понимания механизмов развития гипергликемии, толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности тканей при ожирении. Ключевая роль в развитии дислипидемии, СД 2-го типа, АГ и других болезней ССС при ожирении отводится инсулинорезистентности [1].

У 80% детей и подростков с ожирением регистрируется повышенное артериальное давление, у 25% детей – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), еще у 4% – «скрытый» СД 2 [2; 6; 10].

Дислипидемия выявляется более чем у половины детей и подростков с ожирением [9]. Согласно данным литературы, при ожирении наиболее часто нарушению липидного обмена характеризуются повышением уровня триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [14]. Кроме того, доказано влияние ожирения на развитие гиперхолестеринемии [12]. Дислипидемия, и в особенности уровень ЛПНП, является независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска у взрослых [11], а повышение ТГ >1,7 ммоль/л ассоциировано с повышением частоты НТГ и СД 2-го типа у молодых взрослых независимо от индекса массы тела (ИМТ) [13].

**Цель исследования.** Оценить состояние липидного и углеводного обмена у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением в узбекской популяции в зависимости от наличия метаболического синдрома.

**Материал и методы.** Обследованы 80 детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожи-

рением (ЭКО) узбекской популяции в возрасте от 6 до 16 лет, из них мальчики составили 45 (56,3%) и девочки 35 (43,8%). Средний возраст больных – 11,7±0,25 лет.

По критериям диагностики IDF [2007] все больные были разделены на две группы. В 1 группу (с МС) вошли 29 пациентов с ЭКО в возрасте от 10 до 16 лет, из них 18(62,1%) были мальчики и 11(37,9%) – девочки. Во 2 группу (без МС) включен 51 больной (27–52,9% – мальчики; 24–47,1% – девочки) с ЭКО.

Липидный спектр крови определяли ферментативным колориметрическим методом (Human, Германия). Общий холестерин (ОХ) и ТГ в сыворотке крови определяли стандартным ферментативным способом, ХС ЛПВП в супернатанте – после преципитации липопротеинов других классов декстрансульфатом.

Показатели ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.Friedwald (1972): ХС ЛПНП=ОХ–(ТГ/2,2 + ХСЛПВП) ммоль/л.

Коэффициент атерогенности определяли по формуле: (ОХ-ХСЛПВП)/ХСЛПВП.

Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом в капиллярной крови натощак и через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) с помощью наборов фирмы «Cypress Diagnostics» (Бельгия). Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли колориметрическим методом. Нарушение глюкозы натощак (НГН ≥5,6–<6,1 ммоль/л) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ – <6,1 ммоль/л, но ≥7,8–<11,1 ммоль/л).

Состояние инсулиносекреции оценивали определением ИРИ натощак и в ходе ТТГ методом РИА («Immunotech», Чехия).

Показатели инсулинорезистентности (ИР) считывали по формулам НОМА (Индекс НОМА-IR Homeostasis Model Assessment) [7].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета STATISTICA (версия 6,0). Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней (M±m). Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении групп принимался равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Анализ данных липидного обмена показал, что уровень ОХС≥5,2 ммоль/л отмечается у 37,5%, ТГ≥1,7 ммоль/л – у 70,0%, ЛПНП ≥3,5 ммоль/л – у 23,8% и ЛПВП<1,03 ммоль/л – у 32,5% больных ЭКО. Сравнительная оценка показателей липидного обмена показала, что и в 1 и во 2 группах выявлены больные с

ОХС  $\geq 5,2$  ммоль/л (соответственно 44,8 и 33,3%), ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (93,1 и 56,9%), ЛПНП  $\geq 3,5$  ммоль/л (24,1 и 23,5%) и ЛПВП  $< 1,03$  ммоль/л (65,5 и 13,7%).

Интересно, что между двумя группами нет достоверной разницы в показателях ОХ и ЛПНП, но есть значимое отличие по показателю индекса атерогенности (ИА) (табл. 1).

Таким образом, у детей и подростков узбекской популяции с МС чаще встречается дислипидемия IV типа.

Показатели САД утром оказались достоверно повышенными по сравнению с контролем в обеих группах (на 10,1% – с МС и 9,6% – без МС).

Уровень САД вечером был значимо выше контроля на 5,9% только в группе без МС (табл. 2).

Повышение АД отмечается у 20,6% больных МС, тогда как в группе без МС таковых не обнаружено.

У пациентов с МС уровень ГН незначительно отличался от контроля, тогда как уровень глюкозы через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе (ТТГ) (на 14,0%) и HbA1c (на 15,2%) был достоверно выше, чем в контроле (табл. 3).

Таблица 1

Показатели липидного обмена у пациентов с и без МС

Показатели	Контроль, n=46	с МС, n=29	P <sub>к</sub>	без МС, n=51	P <sub>к</sub>	P <sub>мс</sub>
Холестерин	3,5±0,11	5,0±0,24	0,0001	4,59±0,19	0,0001	
ЛПНП	1,74±0,09	3,15±0,25	0,0001	2,93±0,18	0,0001	
ЛПВП	1,25±0,06	1,03±0,07	0,02	1,35±0,06		0,001
Триглицериды	1,15±0,07	2,49±0,14	0,0001	1,76±0,09	0,0001	0,0001
ИА	1,86±0,2	3,29±0,27	0,0001	2,42±0,18	0,04	0,007

Примечание: P<sub>к</sub> – статистическая разница по отношению к контролю; P<sub>мс</sub> – статистическая разница по отношению к группе МС.

Таблица 2

Гемодинамические показатели у пациентов с и без МС

Показатели	Контроль, n=46	с МС, n=29	P <sub>к</sub>	без МС, n=51	P <sub>к</sub>
САД утр	101,2±1,4	111,4±2,8	0,0001	110,9±1,3	0,0001
ДАД утр.	70,0±0,98	73,6±2,04		71,3±1,1	
САД веч.	97,9±1,4	103,1±2,1		103,7±1,3	0,004
ДАД веч.	65,5±1,1	67,8±1,2		67,9±0,8	

Примечание: P<sub>к</sub> – статистическая разница по отношению к контролю; P<sub>мс</sub> – статистическая разница по отношению к группе МС.

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у пациентов с и без МС

Показатели	Контроль, n=46	с МС, n=29	P <sub>к</sub>	без МС, n=51	P <sub>к</sub>	P <sub>мс</sub>
ГН	4,2±0,05	4,4±0,1		4,0±0,1	0,01	0,002
Гл, ч/з 2 ч ТТГ	4,3±0,04	4,9±0,1	0,0001	4,7±0,1	0,0001	
HbA1c (%)	4,6±0,07	5,3±0,1	0,0001	5,3±0,1	0,0001	

Примечание: P<sub>к</sub> – статистическая разница по отношению к контролю; P<sub>мс</sub> – статистическая разница по отношению к группе МС.

Уровень ГН при МС был достоверно выше, чем без МС, но в пределах нормы.

В группе без МС все показатели углеводного обмена значимо отличались от контроля (ГН ниже на 4,8%, глюкозы через 2 часа и HbA1c выше соответственно на 9,3 и 15,2%). В группе с МС частота НГН составила соответственно 31,0%. Повышение HbA1c отмечается соответственно у 6,9 и 3,9% больных с и без МС.

В патогенезе МС при ожирении у детей большое внимание отводят изучению инсулинорезистентности. Клинические исследования указывают на взаимосвязь между наличием гиперинсулинемии и повышением показателей

артериального давления у детей и подростков с ожирением [16].

У пациентов обеих групп показатели ИРИ натощак (соответственно в 3,8 и 3,5 раза), через 2 часа (в 2,4 и 2,8 раза) и индекс НОМА (в 3,8 и 3,2 раза) были достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 4).

Проведенный анализ показал, что у подростков с МС отмечается более выраженная инсулинорезистентность, чем без МС.

Индекс НОМА  $> 97$  перц. выявлен у 65,5% пациентов с МС и 72,5% пациентов без МС. Инсулинорезистентность достоверно выше у детей и подростков с ЭКО без МС.

Показатели ИРИ у пациентов с и без МС

Показатели	Контроль	с МС	Рк	без МС	Рк
ИРИ натощак	n=21 5,3±0,4	n=24 20,4±4,8	0,0001	n=43 18,3±2,8	0,0001
ИРИ, ч/з 2 ч	n=21 9,3±1,5	n=19 22,0±4,0	0,0001	n=38 26,1±3,5	0,0001
НОМА R	n=21 1,0±0,08	n=24 3,8±0,8	0,0001	n=43 3,24±0,5	0,0001

Примечание: Р<sub>к</sub> – статистическая разница по отношению к контролю; Р<sub>мс</sub> – статистическая разница по отношению к группе МС.

### ВЫВОДЫ

1. Нарушение липидного обмена чаще встречается у пациентов в возрасте 10–<16 лет с МС. ОХС ≥ 5,2 ммоль/л (44,8 против 33,3% – без МС), ТГ ≥ 1,7 ммоль/л (93,1 vs 56,9%), ЛПНП ≥ 3,5 ммоль/л (24,1 vs 23,5%) и ЛПВП < 1,03 ммоль/л (65,5 vs 13,7%), выявляется дислипидемия IV типа.

2. У подростков с МС частота НГН составила соответственно 31,0%. Повышение HbA1c отмечается соответственно у 6,9 и 3,9% больных с и без МС.

3. Инсулинорезистентность была достоверно увеличена как в группе с МС, так и без МС по сравнению с нормой.

### ЛИТЕРАТУРА

- Бердышева О.И., Вахлова И.В., Зайкова И.О., Цвиренко С.В. Ожирение и метаболический синдром у детей//Уральский медицинский журнал. – 2011. – №7(85). – С. 102–106.
- Матюшева Н.Б., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н. и др. Гормонально-метаболический патоморфоз нарушений углеводного обмена у подростков с ожирением// Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, № 4. – С. 141–145.
- Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты/Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко – М., 2006. – 151 с.
- Рахимова Г.Н., Азимова Ш.Ш. Оценка частоты метаболического синдрома среди детей и подростков с ожирением согласно новым критериям Международной диабетической Ассоциации//Педиатрия. Москва. – 2009. – №6. – С. 14–17.
- Червинских Т.А. Факторы риска, клинко-лабораторные особенности и реабилитация подростков с метаболическим синдромом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2013. – 25 с.
- American Association of Clinical Endocrinologists. Finding and recommendations from the AACE conference on insulin resistance syndrome, 2002 <http://www.aace.cjm/pub>.
- Araki S., Dobashi K., Kubo K. Prevalence of 'obesity disease' and 'metabolic syndrome' in obese pediatric outpatients at the University Hospital of Occupational and Environmental Health, Japan // J UOEH. – 2008. – Vol. 30(3). – P. 309–319.
- Cao Z., Zhu L., Zhang T. et al. Blood Pressure and Obesity Among Adolescents: A School-Based Population Study in China//Am J Hypertens. – 2012. – Vol. 25(5). – P. 576–582.
- Daniels S. Complications of obesity in children and adolescents//Int. J. Obes. – 2009. – Vol. 33. – P. 60–65.
- Drake A., Smith A., Betts P. Type II diabetes in obese white children // Arch. Dis. Child. – 2002. – Vol. 86. – P. 207–208.
- Davis P., Dawson J., Riley W. et al. Carotid intima-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – 2815–2819.
- Friedland O., Nemet D., Gorodintsky N. et al. Obesity and lipid profile in children and adolescents//J Pediatr. Endocrin Metab. – 2002. – Vol. 15. – P. 1011–1016.
- Guerrero-Romero F., Rodríguez-Moran M. Hypertriglyceridemia is associated with development of metabolic glucose disorders, irrespective of glucose and insulin levels: A 15-year follow-up study // Eur J Intern Med. – 2014. – Vol. 25(3). – P. 265–269.
- Miller J., Rosenbloom A., Silverstein J. Childhood Obesity // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89(9). – P. 4211–4218.
- Sorof J., Daniels S. Obesity Hypertension in Children // Hypertension. – 2002. – Vol.40. – P. 441–447.
- Young-Hyman D., Schlundt D., Herman L. et al. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5 to 10-year-old overweight/obese African American children // Diabetes Care. – 2001. – Vol.24. – P. 1359–1364.
- Zimmet P., Alberti G., Kaufman F., Tajima N. The metabolic syndrome in children and adolescents–an IDF consensus report // Pediatric Diabetes. – 2007. – Vol 8. – P. 299–306.

**РЕГИСТР ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ИНФАРКТА МИОКАРДА  
В УЗБЕКИСТАНЕ (РОКСИМ-УЗ) – ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ****АМИНОВ А.А., МАМУТОВ Р.Ш.****Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз,  
г. Ташкент. Узбекистан****РЕЗЮМЕ****ЎЗБЕКИСТОНДА ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ/ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИ РЕГИСТРИ: ТАРИХИ ВА  
ИСТИҚБОЛЛАРИ (РОКСИМ-УЗ)****Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.**

Мақолада сўнги йилларда ўткир коронар синдром/ўткир миокард инфаркти (ЎКС/ЎМИ) ҳақидаги адабиётда келтирилган маълумотлар таҳлили, ушбу мавзу бўйича хорижда ва Республикамизда ўтказилган тадқиқотлар тарихи баён этилган. Бир вақтнинг ўзиде ЎКС ва ЎМИ қамраб олган ҳолда регистр ўтказишнинг аҳамияти асослаб берилган. Тошкент шаҳрининг битта туманида ушбу йўналишда ўтказилган тадқиқотнинг айрим натижалари келтирилган. ЎКС/ЎМИ ҳолатларида ўтказилаётган диагностика-даволаш тадбирлари самарадорлигининг «индикатор»лари ва прогнози алгоритмини ишлаб чиқишда такроран ўтказиладиган регистрлар зарурияти кўрсатиб ўтилган. Одатда регистрлар амалий тавсиялар ишлаб чиқиш учун асос бўладилар. Бироқ Оврупо мамлакатларида далилларга асосланган тиббиёт воситасида ишлаб чиқилган тавсияларни Ўрта Осиё мамлакатларига тўлиқ қўллаб бўлмаслигини кўзда тутиб ҳар бир мамлакат ўзининг хусусиятларидан келиб чиқиб, ЎКС/ЎМИ ҳолатлари учун ўз тавсияларини ишлаб чиқишлари мақсадга мувофиқ бўлиши кўрсатилган.

**Калит сўзлар:** ЎКС/ЎМИ, регистр.**SUMMARY****THE REGISTER OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME AND MYOCARDIAL INFARCTION IN  
UZBEKISTAN: HISTORY AND PROSPECTS****Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.**

In article is described the literature analysis on Acute Coronary Syndromes/ Acute Myocardial Infarction (ACS/AMI) for last years, history before the spent researches on the given problem abroad and in Republic Uzbekistan. It is proved carrying out of simultaneous coverage by the register of ACS/AMI. Presented some results of the first similar register which has been spent in one of Tashkent districts. Is noted necessity of carrying out of repeated registers to develop algorithm of the forecast and «indicator» of medical-diagnostic actions efficiency at ACS/AMI. Registers form a basis for working out of practical recommendations. At the same time, the existing recommendations based on demonstrative medicine and developed in the European countries do not allow completely to answer on some question available in other countries. Therefore each country develops the standards of conducting patients with ACS/AMI, which are based on features of national public health services organization.

**Keywords:** ACS/AMI, the register.**РЕЗЮМЕ****РЕГИСТР ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И ИНФАРКТА МИОКАРДА В УЗБЕКИСТАНЕ  
(РОКСИМ-УЗ) – ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ****Аминов А.А., Мамутов Р.Ш.**

В статье даны анализ литературы по острым коронарным синдромам/инфаркта миокарда (ОКС/ОИМ) за последние годы, история ранее проведенных исследований по данной проблеме за рубежом и в Республике Узбекистан. Обосновано проведение одновременного охвата регистром ОКС и ОИМ. Представлены некоторые результаты первого подобного регистра, проведенного в одном из районов города Ташкента. Отмечена необходимость проведения повторных регистров для разработки алгоритма прогноза и «индикатора» эффективности лечебно-диагностических мероприятий при ОКС/ОИМ. Регистры служат основой для разработки практических рекомендаций. В то же время существующие рекомендации, базирующиеся на основании доказательной медицины, разработанные в европейских странах, не полностью позволяют ответить на ряд вопросов конкретной страны. Поэтому каждая страна разрабатывает свои стандарты ведения пациентов с ОКС/ОИМ, основанные на особенностях организации системы национального здравоохранения.

**Ключевые слова:** ОКС/ОИМ, регистр.



Одним из основных факторов, определяющих прогноз пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и инфарктом миокарда (ОИМ), является раннее начало (первые 1–3 часа коронарной катастрофы) медикаментозной (антикоагулянты и тромболитики) или интервенционных методов терапии, так как именно в этот период отмечается наивысшая летальность и определяется прогноз заболевания. Однако, по данным литературы лишь 12–18% больных поступают в стационар в эти сроки [13]. Кроме этого установлено, что локализация, размер и течение острого периода ИМ влияют на прогноз постинфарктного периода [3, 5]. Многие авторы указывают на худший прогноз при ИМ передней стенки, чем при нижней локализации, при распространенных поражениях миокарда, чем при малых размерах его.

Для борьбы с фатальными и нефатальными осложнениями ИМ существенную роль играет выделение из общего числа больных, перенесших острую коронарную патологию, лиц с неблагоприятным прогнозом с последующим проведением среди них первичной и вторичной профилактики. Выявленная группа больных с высоким риском нуждается в постоянной медикаментозной профилактике осложнений заболевания, в особо тщательном подборе препаратов, влияющих на прогноз жизни. Лекарственная терапия у данной категории больных заключается в жестком контроле уровня холестерина, артериального давления (АД) и выборе адекватной терапии, эффективность которой доказана в отношении профилактики как ИМ, так и мозгового инсульта. Наиболее объективным инструментом для выявления и отбора таких больных является регистр ОИМ/ОКС, позволяющий оценить частоту заболевания в конкретном регионе с учетом демографических, социально-экономических и клинических особенностей на определенной территории и во времени. Кроме этого, регистры – общепризнанный обязательный компонент совершенствования медицинской помощи населению. Необходимость и польза регистров ОКС/ОИМ изложены в многочисленных исследованиях.

Первый и последующие регистры ОИМ, согласно программе МОНИКА (ВОЗ), сотрудниками НИИ кардиологии МЗ РУз были проведены в городе Ташкенте в конце прошлого века (1981, 1991, 2001 гг.) (2). В этих регистрах исследованием были охвачены лишь больные с ОИМ, поступившие в стационары или умершие в догоспитальном этапе. Начиная с 2000 г. в исследованиях по регистру этой программой были охвачены не только случаи с сформировавшимся ИМ, что было логичным, но и лица с ОКС, который предшествует ОИМ, являясь звеном единого патологического процесса и не во всех случаях переходящего в ОИМ. После этого стали появляться как регистры внутри одной страны, примерами которых являются Российский

регистр ОКС (РЕКОРД), Российско-Узбекский проект (РЕКОРД-2 АН), ACCORS-UZ (Регистр больных, поступивших в стационар), так и международный (EHS-ACS), межконтинентальный (GRASE) [4, 6, 9, 15]. Европейский регистр ОКС (Euro Heart Survey (EHS) ACS) действует с 2000 г. За это время на нескольких этапах в него были включены около 20 тыс. пациентов с ОКС в Европе. EHS ACS позволил определить характеристики пациентов, особенности организации медицинской помощи, отследить эволюцию реваскуляризационных процедур и назначения различных групп препаратов в течение последнего десятилетия в различных регионах Европы. В регистрах РЕКОРД, РЕКОРД-2 АН и ACCORS-UZ опирались на данные, полученные у стационарных больных. Последние годы возникла необходимость проведения регистра ОКС/ОИМ не только с охватом догоспитального и стационарного этапов, но и изучение отдаленных результатов случаев острой коронарной патологии.

Первый регистр больных с ОКС и ИМ выполнен в соответствии с современными требованиями в одном из районов г.Ташкента Республиканским специализированным центром кардиологии в 2009–2011 гг. по теме «Регистр острого инфаркта миокарда и острых коронарных синдромов в одном из районов г.Ташкента (когортное проспективное исследование)», в котором выявлены основные характеристики больных ОКС/ОИМ в половозрастном аспекте, проведен анализ показателей догоспитальной, госпитальной летальности, а также смертности в ближайшем постгоспитальном периоде; на основании анализа всех случаев ОКС/ОИМ по анкетным данным была оценена частота регистрации факторов риска в зависимости от половозрастных характеристик пациентов; выявлена высокая распространенность (особенно в молодом возрасте) и низкая информированность пациентов с ОИМ/ОКС в отношении факторов риска, низкая приверженность больных к терапии на догоспитальном этапе, даже в случаях отягощенного анамнеза по ССЗ. Были выявлены наиболее типичные расхождения с современными стандартами диагностики и лечения в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ), на основании чего проведены циклы обучения персонала ЛПУ и бригад неотложной помощи принципу сбора информации, оказания медицинской помощи на различных этапах больным с ОИМ и ОКС с целью повышения эффективности лечебно-диагностических мероприятий и улучшения прогноза больных.

Полученные результаты опубликованы в ряде республиканских и международных изданий [10, 11, 12, 14]. Результаты регистра показали, что кроме медицинской составляющей, в правильной организации оказания помощи данной категории больных существенную роль играет изучение наличия информированности не только населения, а также многих врачей о сущности острой коронар-



ной патологии и необходимости раннего оказания медицинской помощи. Результатом этого является отсутствие осознанных усилий отдельных лиц и общества в целом, направленных на устранение неблагоприятных факторов. Без влияния на данную проблему развитие в нашей Республике высокотехнологичных методов диагностики и лечения острой коронарной патологии в практику здравоохранения не будет сопровождаться должным медико-экономическим эффектом.

Логичным продолжением 1-регистра является запланированный на 2015–2017 гг. Регистр Острого Коронарного Синдрома и Инфаркта Миокарда в Узбекистане (РОКСИМ-Уз), целью которого является изучение динамики эпидемиологических особенностей исходов больных ОКС/ОИМ по результатам двух Регистров при пятилетнем проспективном наблюдении с разработкой алгоритма прогноза и «индикатора» эффективности лечебно-диагностических мероприятий при ОКС/ОИМ.

В мировой литературе имеется ряд публикаций о повторно проведенных регистрах ОИМ в одном регионе для динамического наблюдения за больными первого регистра, сравнительных данных повторных регистров, для оценки результатов внедрения предыдущих рекомендаций, определения прогноза болезни. Так, эпидемиологическая программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» функционирует в Томске с 1984 г. по настоящее время как постоянно действующий механизм [1].

За последние несколько лет появились данные, свидетельствующие о значительном влиянии

социальных факторов на сердечно-сосудистую смертность. Так, установлено, что социальное положение (уровень образования, профессия, брачный статус) может влиять на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Информацию о вышеуказанных факторах можно получить только путем правильно организованного сбора данных о больных при проведении регистра, что является основой для определения приоритетов профилактических вмешательств.

**Заключение.** Последние десятилетия подходы к лечению больных кардиологического профиля базируются на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, в которых приводятся преимущества того или иного метода диагностики или лечения. Они зачастую служат основой для разработки практических рекомендаций. В то же время существующие рекомендации, базирующиеся на основании доказательной медицины, разработанные в европейских странах, не полностью позволяют ответить на ряд вопросов, актуальных для других стран. Поэтому каждая страна разрабатывает свои стандарты ведения пациентов с ОКС/ОИМ, основанные на особенностях организации системы национального здравоохранения (оснащенность клиник, качество оказания помощи в первичном звене здравоохранения, уровень знания населения и др.). Следовательно, реализация проспективного регистра ОКС/ОИМ в нашей Республике может выявить и ответить на многие нерешенные вопросы практического здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. Результаты наблюдения по программе «Регистр острого инфаркта миокарда» (1984–1998 гг.). Кардиология, 2001, №7, с. 54–55.
2. Мамутов Р.Ш. Профилактическая кардиология в Узбекистане: некоторые результаты и принципы организации на уровне первичного звена здравоохранения. Кардиология Узбекистана, 2006, № 1, с. 23–26.
3. Янчайтите Л., Растяните Д. Прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q нижней или передней локализации. Кардиология, 2007, №8, с. 36–40.
4. Курбанов Р.Д., Аляви А.Л., Никишин А.Г. ACCORS-UZ – первый регистр острых коронарных синдромов в Узбекистане. Кардиология Узбекистана, 2008, №3, с. 7–14.
5. Панова Е.И. Ближайший и отдаленный прогноз у больных инфарктом миокарда. Клинич. медицина, 2008, №12, с. 19–23.
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационаров. Кардиология, 2009, №7–8, с. 4–13.
7. Акимова Е.В., Гокова Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Риск сердечно-сосудистой смерти и социальное положение в тюменской когорте: результаты 12-летнего проспективного исследования. Кардиология, 2010, №7, с. 43–49.
8. Эрлих А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острым коронарным синдромом (на основе данных регистра РЕКОРД). Кардиология, 2010, №10, с. 11–17.
9. Грацианский Н.А., Эрлих А.Д., Мамасолиев Н.С., Каримов У.Б. Опыт организации и проведения регистра острого коронарного синдрома. Кардиология Узбекистана, 2010, №1–2, с. 149.
10. А.А.Аминов. Умумий амалиёт шифокори фаолиятда ўткир коронар синдромининг ўрни. ж.Кард. Узбекистана, 2011 г., № 1–2, с. 33–36.
11. Аминов А.А., Мамутов Р.Ш., Курбанов Р.Д. Роль реформирования первичной медико-санитарной помощи в Республике Узбекистан в улучшении качества профилактики сердечно-со-



- судистых заболеваний. Тез. Междун. конф-ции «Узбекский модель здравоохранения», Ташкент. 2011 г., 26–27 ноябрь.
12. Аминов А.А., Мамутов Р.Ш. Острый коронарный синдром: определение, эпидемиология, основные проблемы догоспитального этапа. «Бюлл. ассоциац. врачей Узбекистана», 2011 г., №4, с. 14–17.
  13. Токтаров Б.С. Экстренная кардиологическая помощь больным с острым инфарктом миокарда. Кардиология Узбекистана. 2011. №1–2, с. 207–208.
  14. Мамутов Р.Ш., Уринов О.У., Бекбулатова Р., Мамараджапова Д.А., Анарбаева М.Р. Клинико-эпидемиологическое изучение острого коронарного синдрома/ острого инфаркта миокарда по данным регистра в одном из районов г. Ташкента. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013 г., №3, стр. 10–17.
  15. Moscucci M., Fox K.A., Cannon C.P. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes : the Global Registry of acute Coronary Events (GRASE)/ Eur. Heart J., 2003, 24: 1815–1823.

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*МАТЛУБОВ М.М., СЕМЕНИХИН А.А., АБДУЛЛАЕВ Н.А.*

*ОАО Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии (г. Ташкент); Самаркандский Государственный медицинский институт (г. Самарканд). Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Матлубов М.М., Семенихин А.А., Абдуллаев Н.А.*

С целью оценки характера и степени функциональных нарушений со стороны кардиореспираторной системы у беременных с нормальной и избыточной массой тела обследовано 3 группы женщин. В 1 группу вошли соматически здоровые небеременные женщины, во 2 – здоровые беременные с нормальной массой тела ( $ИМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ ), в 3 – беременные с избыточной массой тела ( $ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$ ). Исследования проводили при сроках гестации 37–39 недель. Установлено, что беременность у относительно здоровых женщин в третьем триместре сопровождается умеренными функциональными нарушениями со стороны дыхания и кровообращения, однако с полным сохранением адаптационно-приспособительных возможностей. В те же сроки гестации у беременных с избыточной массой тела имеют место более выраженные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы, формируется гипокINETический режим кровообращения, резко снижаются адаптационно-приспособительные резервы кровообращения.

**Ключевые слова:** Беременность, гестационный срок, нормальная масса тела, избыточный вес, адаптационно-приспособительная возможность, режим кровообращения, кардиореспираторные тесты, функциональные резервы, часовой диурез.

### SUMMARY

#### THE STATE OF THE CIRCULATORY AND RESPIRATORY SYSTEMS IN WOMEN WITH NORMAL AND OVERWEIGHT IN UNCOMPLICATED PREGNANCY

*Matlubov M.M., Semenihihin A.A., Abdullaev N.A.*

**Resume:** In order to assess the nature and degree of functional disorders of the cardio-respiratory system in pregnant women with normal and overweight were examined three groups of the female. In the 1st group included somatically healthy non-pregnant women, the 2nd – healthy pregnant women with normal weight ( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ), in the third – the pregnant women with overweight ( $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). Studies was carried out at 37–39 weeks of gestation. Established that pregnancy in healthy women in the third trimester is accompanied by mild functional disorders of the respiratory and circulatory, however with full of adaptation capacity. During the same period of gestation in pregnant women who are overweight have a more pronounced disorders of the cardiovascular and respiratory system, formed hypokinetic circulation mode, dramatically reduced of adaptive reserves circulation.

**Key words:** Pregnancy, Gestational age, normal weight, overweight, adaptation capacity, circulation mode, cardio-respiratory tests, functional reserves, hour diuresis.

**О**жирение – серьезная медико-социальная и экономическая проблема современного общества. Актуальность проблемы определяется прогрессирующим ростом ожирения. По данным ВОЗ избыточную массу тела к концу XX века имело 30% жителей нашей планеты [1, 3, 4]. Приблизительно 7% взрослого населения планеты страдают ожирением. В 1998 году в мире зарегистрировано 250 млн. больных ожирением, а к 2025 году по расчетам экспертов ВОЗ их число превысит 300 млн. [7]. Возрастает частота ожирения и среди беременных женщин (15,6–20%) [1, 5, 8]. Между тем нарушение жирового обмена и прогрессирующее увеличение массы тела на фоне беременности и резкого повышения внутрибрюшного давления приводят к ряду грубых патофизиологических изменений со стороны основных систем жизнеобеспечения, способствуют осложненному течению гестации и повышает вероятность развития фетоплацентарной недостаточности, невынашивания беременности, что в целом негативно влияет на перинатальные исходы [2, 6]. В последние десятилетия в индустриально развитых странах высокими темпами растет частота морбидного ожирения у беременных. Беременные с ожирением относятся к группе высокого риска развития таких тяжелых осложнений, как гестацион-

ная гипертензия, преэклампсия, гестационный диабет, синдром сонного апноэ и увеличение частоты выполнения операций кесарево сечения, слабость родовой деятельности. Наличие морбидного ожирения у беременных часто создает существенные трудности при осуществлении анестезиологического пособия. Морбидное ожирение связано со многими физиологическими изменениями, которые уменьшают адаптационные возможности организма во время беременности и родов [6, 10, 11]. На сегодня данная проблема остается наименее изученной.

**Цель исследования.** Оценить характер и степень изменения параметров, характеризующих функцию кровообращения и дыхания у пациентов с избыточной и нормальной массой тела на фоне неосложненной беременности.

**Материал и методы исследования.** Обследована 61 женщина. 1 (контрольную) группу составили 19 соматически здоровые небеременные женщины. Во 2 группу вошли относительно здоровые беременные с нормальной массой тела – 21, 3 группу составили беременные с ожирением III–IV ст. – 21 пациентка. Исследования проводили в третьем триместре при сроках гестации 37–39 недель. Общая характеристика обследованных нами пациенток представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток

Параметры	Исследуемые группы		
	1 (n=19)	2 (n=21)	3 (n=21)
Возраст, в годах	23,6±3,1	24,2±2,4	24,8±2,6
Масса тела, в кг	61,4±4,8	63,5±5,6	107,7±6,4
Рост, в см	164,2±3,6	165,4±3,8	163,9±4,1
Индекс массы тела, в кг/м <sup>2</sup>	22,9±4,1	23,8±3,6	41,4±5,3
Срок гестации, в неделях	–	38,6±0,4	38,2±0,6

Систему кровообращения исследовали методом эхокардиографии с помощью аппарата Sa-600 фирмы «Medison». Рассчитывали ударный (УИ) и сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). Частоту сердечных сокращений (ЧСС), среднее динамическое давление (СДД) и сатурацию крови (SpO<sub>2</sub>), контроль осуществляли с помощью монитора «Shiller». О потребности миокарда в кислороде судили по двойному производству (ДП), о функциональном состоянии периферического кровообращения – по часовому диурезу, который рассчитывали из суточного количества мочи. Параллельно проводили кардиореспираторные тесты с нагрузкой – шестиминутную шаговую пробу, пробу с задержкой дыхания.

Функцию внешнего дыхания измеряли методом волюметрии. Исследовали частоту дыхания

(ЧД), дыхательный объем (ДО), минутный объем дыхания (МОД), максимальную вентиляцию легких (МВЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), рассчитывали резерв дыхания [9]. Все исследования проводили в покое, после 5-минутного отдыха.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.0 для Windows и представлены в таблице 2.

**Результаты и обсуждение.** Анализируя полученные данные можно констатировать, что параметры, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у относительно здоровых небеременных женщин, полностью соответствовали границам их физиологических колебаний. Имел место нормокинетический тип кровообращения, полностью сохранились адаптационно-приспособительные возможности (см. табл. 2).

**Некоторые показатели функционального состояния систем кровообращения и дыхания у соматически здоровых небеременных женщин и беременных с нормальной и избыточной массой тела**

Изучаемые показатели	Исследуемые группы		
	I	II	III
ЧСС, в мин.	76,3±2,4	86,3±1,3 □	92,4±2,1 □
СДД, мм. рт. ст.	79,1±1,2	81,8±1,7	101,6±2,8 □ Δ
УИ, мл/м <sup>2</sup>	35,8±1,6	28,9±2,1 □	23,4±6,4 □ Δ
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,98±0,14	2,58±0,11 □	2,16±0,09 □ Δ
ОПСС, дин, с/см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup>	2818,77±30,4	3252,74±33,8 □	4725,45±38,4 □ Δ
ДП, усл. ед	8,3±0,25	8,9±0,26	14,8±0,12 □ Δ
Час. диурез, мл/кг/час	0,84±0,05	0,82±0,04	0,62±0,03 □ Δ
6 мин. Шаговая проба, м	564,1±32,4	432,3±40,8 □	232,6±50,3 □ Δ
Проба с задержкой дыхания, сек	33,4±2,3	28,4±2,5	18,8±2,3 □ Δ
ЧД, в мин.	16,8±0,8	18,8±0,9	25,1±1,2 □ Δ
ДО, мл	520,3±30,6	422,1±29,3 □	340,6±22,4 □ Δ
МОД, л/мин.	8,32±0,34	7,9±0,32	9,16±0,2 □ Δ
МВЛ, /мин.	63,4±3,1	46,6±2,1 □	34,3±2,6 □ Δ
ЖЕЛ, л	4,72±0,5	3,32±0,3 □	2,48±0,2 □ Δ
РД, %	86,9±2,3	83,3±2,9	75,2±2,6 □ Δ
SpO <sub>2</sub> , %	96,4±0,9	95,2±1,2	94,2±0,6 □ Δ

*Примечание:* □ – статистически достоверные различия (p<0,05) относительно 1-й группы; Δ – статистически достоверные различия (p<0,05) между 2-й и 3-й группами.

У относительно здоровых беременных с нормальной массой тела при сроках гестации 37–39 недель регистрировали достоверное, относительно пациентов 1-й группы учащение ЧСС на 11,6%, снижение разовой и минутной производительности сердца соответственно на 19,5 и 13,4%, увеличение ОПСС на 13,3%. При этом СДД, ДП, часовой диурез и результаты нагрузочных кардиореспираторных проб достоверно не менялись. Следует отметить, что вышеприведенные параметры, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, по-прежнему укладывались в рамки их физиологических колебаний. Сохранялись нормокINETический режим кровообращения и вполне удовлетворительные резервы (см. табл. 2). Со стороны функции внешнего дыхания регистрировали достоверное, относительно 1-й группы женщин снижение ДО, МВЛ, ЖЕЛ соответственно на 18,9, 26,5, 29,7%, без достоверного снижения РД и SpO<sub>2</sub>. Вышеизложенное позволяет заключить, что даже при физиологически протекающей беременности у пациентов с нормальной массой тела в 3-ем триместре беременности происходят определенные изменения со стороны кровообращения и дыхания. Данные изменения обусловлены физиологическим смещением диафрагмы в сторону грудной полости, повышением внутрибрюшного давления, умеренным сдавле-

нием магистральных сосудов и нарушением биомеханики дыхания. Однако эти нарушения носят умеренный характер и частично компенсируются учащением ЧСС и ЧД. При этом резервные возможности кардиореспираторной системы полностью сохраняются.

В те же сроки гестации у пациентов с ожирением (3-я группа) регистрировали более выраженные гемодинамические и респираторные нарушения, достоверно отличающиеся от таковых у беременных 2-й группы. Так, у всех пациенток 3-й группы регистрировали выраженную тахикардию и тенденцию к повышению артериального давления. УИ и СИ снижались, составляя соответственно 23,4±6,4 мл/м<sup>2</sup> и 2,16±0,09 л/мин/м<sup>2</sup>, ОПСС повышалось до 4725,45±38,4 дин, с/см<sup>5</sup>/м<sup>2</sup>, что свидетельствует о формировании гипокINETического режима кровообращения. В значительной степени по сравнению с 1-й во 2-й группе снижался часовой диурез и повышалось ДП, что косвенно свидетельствует об ухудшении периферического кровообращения и увеличении потребности миокарда в кислороде. Анализ результатов нагрузочных кардиореспираторных проб указывал на резкое снижение адаптационно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы. Так, результат 6-минутной шаговой пробы и пробы с задержкой дыхания был ниже таковых у здоровых



небеременных женщин соответственно на 58,8 и 48,7%, а относительно беременных с нормальной массой тела на 46,2 и 33,8%.

Изучение параметров, характеризующих функцию внешнего дыхания, у пациентов 3-й группы показало выраженные функциональные нарушения. ЧД достигла  $25,1 \pm 1,2$  в мин. Достоверно снижались параметры, характеризующие легочную вентиляцию (ДО, МВЛ, РД). В значительной степени снижалась ЖЕЛ. Так, у пациенток 3-й группы ЖЕЛ составляла  $2,48 \pm 0,2$  л, в то время как в 1-й и 2-й группах этот важный показатель функции внешнего дыхания составлял соответственно  $4,72 \pm 0,5$  л и  $3,32 \pm 0,3$  л. Принято считать, что снижение ЖЕЛ ниже 40 мл/кг свидетельствует о серьезной функциональной недостаточности системы внешнего дыхания, проявляющейся снижением податливости легких, нарушением нейромышечного управления дыханием, обструктивными и рестриктивными нарушениями [4, 9].

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что у пациенток с избыточной массой тела

(ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) даже при неосложненной беременности при сроках гестации 37–39 недель имеют место определенные функциональные нарушения со стороны основных систем жизнеобеспечения, формируется гипокINETический режим кровообращения и дыхательная недостаточность, ухудшается периферическое кровообращение, уменьшаются резервные возможности.

#### ВЫВОДЫ

1. У относительно здоровых женщин с нормальной массой тела в 3-м триместре беременности имеют место незначительные изменения со стороны кардиореспираторной системы, полностью сохраняются их резервные возможности.

2. У пациенток с избыточной массой тела (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) в 3-м триместре беременности имеют место выраженные патологические изменения со стороны кардиореспираторной системы, снижаются резервные возможности дыхания и кровообращения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Ожирение и репродуктивная система женщин: пособие для врачей, 2010 г. С. 95–109.
2. Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска: руководство для врачей – М.: Мед.информ, 2004. – С. 400.
3. Бутров С.А. Терапия ожирения. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. – Москва, 2004. С. 378–405.
4. Давидович В.В. Функция внешнего дыхания у пациенток с морбидным ожирением. //Региональная анестезия и лечение острой боли //2013 г. №3. С. 34–38.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей, 2006 г. М., С. 114–178.
6. Маршалов Д.В., Солов И.А., Шифман Е.М., Петренко А.П. Анестезиологические аспекты проблемы морбидного ожирения при беременности. Журнал «Клиническая медицина». Изд. «Медицина». 2013. № 10. С. 22–27.
7. Неймарк М.И., Киселев Р.В., Булганин А.А. Особенности анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств по поводу различных видов ожирения. Журнал «Вестник интенсивной терапии». Москва. 2010. – №5. С. 122–125.
8. Ожирение. Диагностика ожирения. Руководство для акушер-гинеколога, 2013 г. СПб МАПО.
9. Сатишур О.Е. Механическая вентиляция легких. Медицинская литература – 2006 г. С. 10–12.
10. Casati A. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations/A. Casati, M. Putzu // Journal of clinical anesthesia, 2005, v. 17, P. 134–145.
11. Christou N., Sampalis, M. Liberman. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients // Ann. Surg 2004. v. 240, P. 416–423.



## АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ: ВЗГЛЯД НА ЭВОЛЮЦИЮ

*ШАРИПОВ И.М.*

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

**ИШЛАБ ТЎРГАН ЮРАКДА АОРТОКОРОНАР ШУНТЛАШ АМАЛИЁТИ: ЭВОЛЮЦИЯСИГА НАЗАР  
МАҚОЛАСИГА**

*Шариповнинг И.М.*

Мақолада ишлаб тўрган юракда аортокоронар шунтлаш амалиётининг пайдо бўлиши, унинг ривожланиши, ҳозирги кундаги ҳолати ва эртанги куни изоҳланган.

### SUMMARY

**OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: INSIGHT TO THE EVOLUTION**

*Sharipov I.M.*

The article depicts history of off-pump coronary artery bypass operations, how it is started, its evolution, work of surgeons-pioneers, current status and future perspectives.

### РЕЗЮМЕ

**АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ: ВЗГЛЯД НА ЭВОЛЮЦИЮ**

*Шарипов И.М.*

В статье отражена история возникновения операций АКШ на работающем сердце, раскрывается о пионерах-первооткрывателях в этой области, показано развитие, современное состояние и перспективы в этой области.

**М**ы живем в эпоху бурного развития операционной реваскуляризации миокарда на работающем сердце, которая началась в начале 2000 г.г. В настоящее время большинство кардиохирургических центров в мире уже имеют налаженные программы операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) на работающем сердце, либо находятся на этапах их становления. В некоторых центрах более 95% всех операций АКШ выполняются в условиях работающего сердца. С чем связан феномен бурного развития этого направления кардиохирургии в последнее десятилетие, с чего все начиналось и в каком направлении развивается? Освещению этих вопросов посвящается данная статья.

**Первые операции.** Интересным является тот факт, что первые операции прямой реваскуляризации миокарда, осуществленные в конце 50-х – начале 60-х гг. прошлого столетия, были выполнены в условиях работающего сердца без аппарата искусственного кровообращения (ИК). Так, в 1961 г. Goetz с соавторами [1] описал свой опыт анастомозирова-

ния правой внутренней грудной артерии к правой коронарной артерии, хотя и использовал при этом бесшовное анастомозирование артерий посредством использования танталовых колец. Первые операции АКШ (в классическом понимании, с использованием шовного анастомозирования) на работающем сердце были выполнены нашим соотечественником Колесовым на рубеже 60-х гг. прошлого столетия [2]. Им успешно была выполнена большая серия операций анастомозирования левой внутренней грудной артерии к передней нисходящей коронарной артерии из левого торакотомного доступа. Всемирное признание работ Колесова выразилось в придании этому методу названия среди простых кардиохирургов «Russiananastomosis». Однако в этот же самый период происходило бурное развитие аппаратов и методики искусственного кровообращения и кардиоплегии. Первые выполненные в эти годы группой Favaloro (14) операции АКШ в условиях ИК и КП с использованием большой подкожной вены бедра в качестве кондуита для этих операций продемонстрировали возможность выполнения операций на непод-

вижном и бескровном операционном поле, а также пути их стандартизации и широкого распространения и обучения. Всеобщий интерес акцентировался на выполнении операций АКШ в условиях ИК и КП, и за некоторым редким исключением, исследования и разработка операций на работающем сердце были заброшены.

С тех пор в течение нескольких десятилетий по настоящее время выполнение операций АКШ в условиях ИК и КП является золотым стандартом лечения ишемической болезни сердца. Это позволяет хирургам оперировать в неподвижном и сухом операционном поле, в то время как идет эффективная защита миокарда. В настоящее время ежегодно более 600 000 операций АКШ выполняются по всему миру. Благодаря этому операция АКШ стала одной из самых детально изученных тематик современной медицины, на основе которой выросли все основные методы статистического анализа. Она высокоэффективна в устранении симптомов ИБС, увеличении продолжительности и улучшении качества жизни пациентов с определенной анатомией поражения коронарного русла. Эти эффекты еще более выражены у больных со значительным и диффузным поражением коронарного русла, нарушенной функцией левого желудочка и выраженной сопутствующей патологией [15]. Помимо всего прочего эта операция безопасна. Так, на фоне стандартизации хирургической техники, анестезиологического пособия и уточнения показаний и противопоказаний к оперативному вмешательству госпитальная летальность составляет менее 2 % последние 10–15 лет несмотря на то, что год от года контингент больных становится все старше и тяжелее. Главными факторами, ухудшающими результаты в отдаленном периоде после операции, являются прогрессирование атеросклероза в нативных артериях и венозном кондуите, что приводит к рецидиву стенокардии, инфаркту миокарда и/или смерти пациента. Тем не менее, широкое использование антитромбоцитарных препаратов, статинов может улучшить результаты в отдаленном периоде. Свою лепту в это может внести более широкое использование артериальных кондуитов [16].

Но при наличии таких хороших результатов и безопасности для пациентов, есть ли необходимость в изменении клинической практики?

Несколько десятилетий выполнения операций АКШ в условиях ИК и КП выявили ряд осложнений, связанных непосредственно с самой процедурой искусственного кровообращения. Прежде всего, это системный воспалительный ответ вследствие активации огромного количества клеточных и гуморальных медиаторов воспаления при прохождении крови по контуру ИК. Иницированное вследствие этого системное воспаление может привести не только к дисфункции органов, но и их недостаточности в послеоперационном периоде. Во-вторых, сама процедура налаживания и проведения ИК была определена как важный этиологический фактор образования мас-

сивной материальной и газовой микроэмболии, что, в свою очередь, может приводить к повреждению органов-мишеней.

В попытке преодолеть подобные осложнения, в конце 90-х гг. прошлого столетия взоры вновь были обращены к возможностям выполнения АКШ на работающем сердце без ИК. К этому времени в литературе уже имелись единичные публикации энтузиастов, которые все это время продолжали разрабатывать данное направление – Trar и Bisarya (3) в Канаде, Ankeney [4] в США, Buffalo [5, 6, 7] в Бразилии и Benetti [8] в Аргентине. Из-за веры большинства хирургических команд в традиционную АКШ с использованием ИК, естественного сопротивления к изменению рутинной практики и сомнений в качестве анастомозов, создаваемых на работающем сердце, мнение этих пионеров-энтузиастов оставалось без широкой поддержки.

Главным препятствием на пути распространения и массового использования этой операции являлось отсутствие надежных методов позиционирования сердца, стабилизации миокарда в области наложения анастомоза и сохранения перфузии миокарда дистальнее анастомоза. Некоторые предложенные в тот период технические приспособления и маневры делали операции на работающем сердце более легкими и безопасными. Среди них наиболее важным вкладом явилась методика перикардиального шовного позиционирования заднебоковой и нижней поверхностей сердца, предложенная бразильским хирургом Рикардо Лима (Ricardo Lima – неопубликованная информация), которая впоследствии получила его имя («Lima-stitch» – шов-держалка по Lima). Посредством наложения шва-держалки, стратегически расположенного за сердцем на перикарде на середине расстояния между нижней полой веной и левой нижней легочной веной и тракции за него, в различных направлениях можно было достичь вывихивания верхушки сердца в рану и вертикализации сердца (истинная «ectopiacordis»). Это позволяло получить доступ к заднебоковой и нижней поверхностям сердца без гемодинамических нарушений и ишемии миокарда. Изменения положения операционного стола и перикардиальные швы по Lima значительно прибавили энтузиазма пионерам в области выполнения АКШ на работающем сердце и значительно увеличили долю пациентов, оперированных на работающем сердце без ИК и КП. Так же в 1997 г. Rivetti Gandra [9] опубликовали свои первые результаты использования разработанного ими интракоронарного шунта, который позволял выполнить наложение анастомоза в «чистом и бескровном поле», не прерывая коронарный кровоток дистальнее. Более чем простая техническая разработка, которая демонстрирует настоящий и эффективный метод защиты миокарда при выполнении операций АКШ на работающем сердце.

Также заслуживает внимания тот факт, что еще до наступления эпохи коммерческих образцов стаби-

лизаторов миокарда и позиционеров сердца в печати периодически появлялись сообщения некоторых авторов о разработанных и применяемых ими самодельных аппаратах. Так, например, PierreGrondin из Монреальского Института Сердца разработал свою версию стабилизатора миокарда, которая позволяла создавать неподвижное и сухое поле при наложении коронарного анастомоза [10]. Также сообщалось о миокардиальных ретракторах Delrossii Lemolle, держателе миокарда Roux и стабилизаторе миокарда для передней и боковой поверхностей левого желудочка и верхушечной вакуумной чашке для позиционирования сердца (Fayes Aboudjaouday из Ливана), которые очень напоминали современные коммерческие образцы стабилизаторов миокарда и позиционеров сердца [11, 12, 13] (рис. 1, 2).

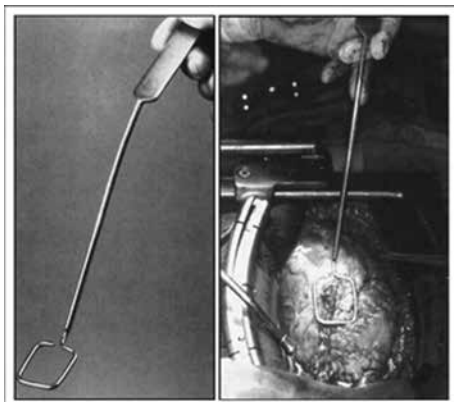


Рис. 1. Стабилизатор коронарной артерии по Grondlin (Seminarsin Cardiothorac Vascular Anesthesia. – 2000. – 4: 103–109).

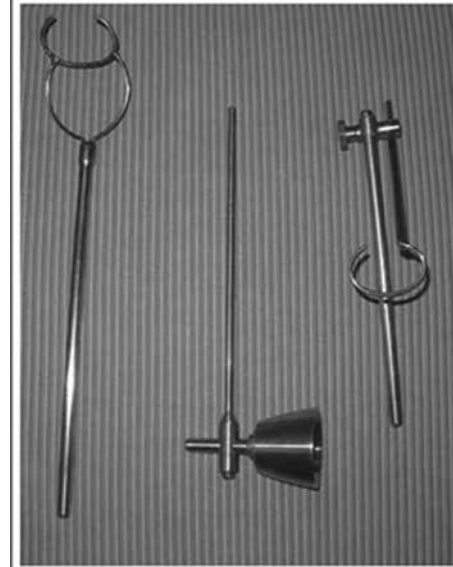


Рис. 2. Инструменты (стабилизаторы миокарда, вакуумная чашка-позиционер сердца), разработанные Dr. Fayes Aboudjaouday в 1992 году (13).

В конце 90 – начале 2000 гг. появились первые коммерческие образцы стабилизаторов миокарда и интракоронарных шунтов, что послужило дальнейшему распространению и популяризации операций АКШ на работающем сердце (рис. 3). Использование стабилизаторов миокарда стало основополагающим, демонстрирующим лучший путь выполнения операций на работающем сердце и делало эти операции безопасными, эффективными и легко воспроизво-

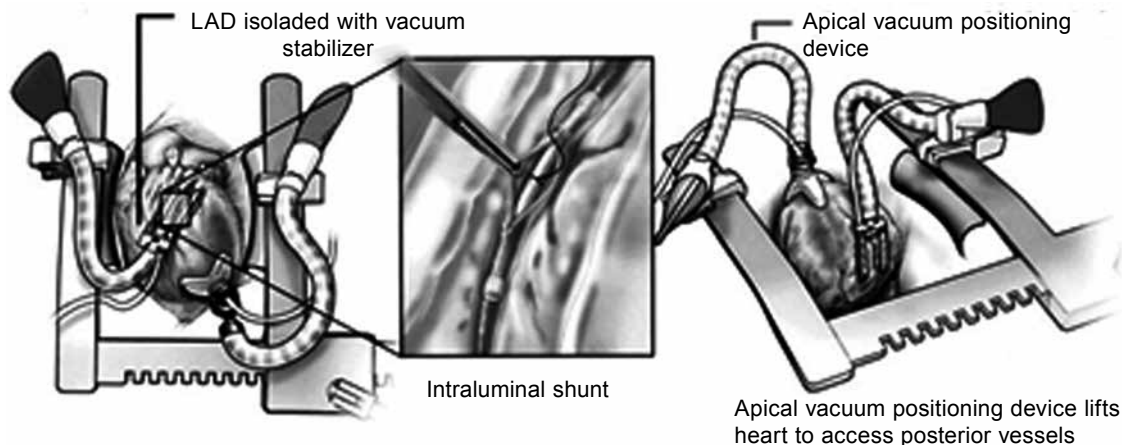


Рис. 3. Современные стабилизаторы (слева), интракоронарный шунт в артерии (посередине), вакуумный присоска-позиционер сердца (справа).

димыми другими группами по всему миру. С тех пор количество выполняемых реваскуляризаций миокарда на работающем сердце по всему миру неуклонно росло.

Постоянная работа по совершенствованию выполнения АКШ на работающем сердце, сделанная пионерами в этой области, вылилась в концепцию

минимально инвазивной операции, предложенной впервые Benetti [17]. Эта новая альтернативная техника, опубликованная и популяризованная Calafiore с соавторами, – естественное развитие миокардиальной реваскуляризации без ИК через минимальный разрез [18] в IV–V межреберье слева. Эта операция получила название LAST-operation (left anterior small

thoracotomy operation) или же более распространенное – MIDCAB (minimally invasive direct coronary artery bypass). Этот доступ позволял избежать выполнения травматичной срединной стернотомии и значительно снизить объем хирургической травмы и сократить период реабилитации пациента после операции. При всех своих преимуществах этот доступ имел лишь один недостаток – из него можно было выполнить реваскуляризацию только передней нисходящей и/или диагональной артерии [19].

Дальнейший прогресс в области минимально инвазивных доступов к сердцу вылился в использование торакоскопической техники с/без использованием ИК (так называемый port-access) – ECAB (endoscopic coronary artery bypassgrafting). Венцом в этой области стала тотальная эндоскопическая АКШ (рис. 4) – так называемая TECAB (totally endoscopic coronary artery bypassgrafting) с использованием высокотехнологичных роботизированных систем типа DaVinci [20, 21]. Хотя, при минимальности доступа к сердцу в этих случаях, при использовании аппарата ИК пациент, тем не менее, подвергается всем отрицательным эффектам самой процедуры искусственного кровообращения. С бурным развитием таких различных вариантов операций были уточнены критерии, по которым ту или иную операцию можно отнести к категории минимально инвазивных. По современным взглядам, к минимально инвазивным относятся операции, снижающие травматичность операции либо посредством снижения хирургической травмы посредством уменьшения доступа (MIDCAB, ECAB, TECAB, или же с использованием частичной стернотомии), либо же путем элиминации процедуры искусственного кровообращения с ее отрицательными системными эффектами (обычная АКШ на работающем сердце посредством классической срединной полной или частичной стернотомии). Таким образом, все операции АКШ на работающем сердце без ИК, хоть и выполненные доступом через полную срединную стернотомию, можно отнести к категории минимально инвазивных операций.

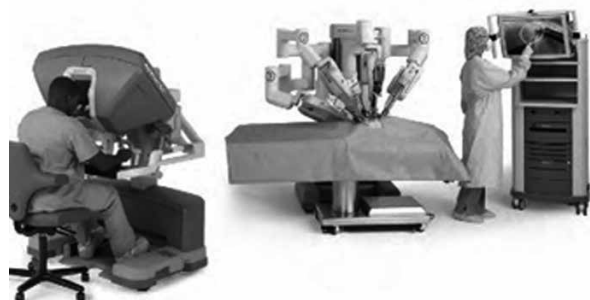


Рис. 4. Роботизированная система DaVinci (TECAB).

**Преимущества.** К настоящему времени проведено более 70 рандомизированных ретроспективных и проспективных исследований, посвященных различным аспектам реваскуляризации миокарда на работающем сердце, опубликовано не менее 7 мета-анализов, также исследующих данную тематику [22, 23]. Достоверно показано, что при приблизительно одинаковых показателях в среднесрочном и отдаленном периодах выполнение АКШ в условиях работающего сердца достоверно снижает объем периоперационных трансфузий крови и ее компонентов, сопровождается значительным сокращением времени пребывания в отделении реанимации и госпитального периода. За счет элиминации системного воспалительного ответа значительно сокращается показатель осложнений, связанных с дыхательной системой и почками, достоверно снижается частота периоперационных инфарктов миокарда и мозговых осложнений. Больные раньше активизируются, и период их реабилитации значительно сокращается. Особенно преимущества выполнения операции на работающем сердце проявляются у пациентов высокого риска (поражения ствола левой коронарной артерии и его эквиваленты, инфаркт миокарда и компрометированный левый желудочек, выраженная сопутствующая патология). Также показано, что на 25% снижаются общие финансовые затраты на одного больного. Таким образом, выполнение операций АКШ на работающем сердце обосновано многочисленными исследованиями, посвященными техническим, медицинским и организационно-экономическим аспектам этой проблемы.

**Перспективы.** Нам представляется, что дальнейшее развитие проблемы реваскуляризации миокарда на работающем сердце будет идти по пути совершенствования и стандартизации хирургической техники, анестезиологического пособия и послеоперационного ведения. Совершенствование методик позиционирования сердца и стабилизации миокарда позволит значительно легче выполнять манипуляции на заднебоковой и нижней поверхностях сердца. Дальнейшее развитие роботизированных приложений позволит значительно упростить и удешевить процедуру TECAB. Развитие дальнейшего хода научно-технического прогресса очень трудно предугадать, однако несомненным кажется то, что история развивается по спирали. Операции аортокоронарного шунтирования, впервые начавшиеся как операции на работающем сердце, пройдя бурный этап становления в качестве операций в условиях ИК и КП, на новом витке истории опять бурно развиваются и однозначно продолжат свое развитие как операции на работающем сердце без ИК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. R.H. Goetz, M. Rohman, J.D. Halleretal. Internal-mammary-coronaryanastomosis: anonsuture method employing tantalum rings// J ThoracCardiovasc Surg. – 1961. – 41: 378–386.
2. V. Kolesov. Mammary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris// J. Thorac Cardiovasc Surg. – 1967. – 54: 535–544.
3. W.G. Trap, R. Bisarya. Placement of coronary bypass graft without pump oxygenator// Ann Thorac Surg. – 1975. – 19:1–9.
4. J.L. Ankeney. To use or not to use pump oxygenator in coronary bypass operation// Ann Thorac Surg. – 1975. – 19: 108–109.
5. E. Buffalo, J.C.S. Angrade, J.E. Succi et al. Direct myocardial revascularization without CPB// ThoracCardiovasc Surg. – 1985. – 33: 26–29.
6. E. Buffalo, J.C.S. Angrade, J.N.R. Branco et al. Myocardial revascularization without extracorporeal circulation// Eur J Cardiothorac Surg. – 1990. – 4: 504–508.
7. E. Buffalo, J.C.S. Angrade, J.N.R. Branco et al. Coronary artery grafting without CPB// Ann Thorac Surg. – 1996. – 61: 63–66.
8. F.J. Benetti. Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without CPB or cardiac arrest// J Cardiovasc Surg. – 1985. – 26: 217–222.
9. L.A. Rivetti, S.M.A. Gandra. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart// Ann Thorac Surg. – 1997. – 63: 1742–1747.
10. R. Cartier. From idea to OR: Surgical innovation, clinical application and outcome// SemCardiothorac Vascular Anesthesia. – 2000. – 4; 103–109.
11. A.D. Delrossi, G.M. Lemole. A new retractor to aid in coronary artery surgery// Ann Thorac Surg. – 1983. – 36: 101–102.
12. A. Roux, G. Fournial, Y. Glock et al. New helper instrument in cardiac surgery// Ann Thorac Surg. – 1989. – 48: 595–596.
13. R. Cartier. Off-pump coronary artery bypass surgery//Landes Bioscience, USA. – 2005. – p. 12.
14. R.G. Favaloro. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease// J. Thorac Cardiovasc Surg. – 1969. – 58: 178–185.
15. S. Yusuf, D. Zucker, P. Peduzzi, L.D. Fisher, T. Takaro, J.W. Kennedy, K. Davis, T. Killip, E. Passamani, R. Norris. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival:overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration// Lancet. – 1994. – 344: 563–570.
16. D.P. Taggart, R. D’Amico, D.G. Altman. Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internalmammary arteries// Lancet. – 2001. – 358: 870–875.
17. F.J. Benetti. Video assisted coronary bypass surgery// J Cardiac Surg. – 1995. – 10: 620–625.
18. A.M. Calafiore, G.D. Gianmarco, G. Teodori et al. Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without CPB// Ann Thorac Surg. – 1996. – 61: 1658–1665.
19. F.J. Benetti, C. Ballester. Use of thoracoscopy and a minimal thoracotomy in mammary-coronary bypass to left anterior descending artery without extracorporeal circulation// J. Cardiovasc Surg. – 1995.- 36: 159–161.
20. D.H. Boehm, H. Reichenspurner, H. Gubbins et al. Early experience with robotic technology for coronary artery surgery// Ann Torac Surg. – 1999. – 68: 1542–1546.
21. V. Falk, A. Diegeler, T. Waltner et al. Total endoscopic computer enhanced coronary artery bypass grafting// Eur J cardiothorac. – 2000. – 17: 38–45.
22. Zheng-Zhe Feng, Jian Shi, Xue-Wei Zhao, and Zhi-Fei Xu. Meta-Analysis of On-Pumpand Off-Pump Coronary Arterial Revascularization // Ann Thorac Surg. – 2009. – 87: 757–765.
23. Yasir Abu-Omar, David P. Taggart. The present status of off-pump coronary artery bypass grafting// Eur J Cardio-Thorac Surg. – 2009. – 36: 312–321.

**СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ КАК КРИТЕРИЙ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ****НИЗАМОВ У.И., БЕКМЕТОВА Ф.М., ТРИГУЛОВА Р.Х., ШЕК А.Б.****Ташкентская медицинская академия; Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан***Человек столь же стар, как его артерии.***Томас Сиденхэм****РЕЗЮМЕ****АРТЕРИАЛАР ҚАТТИҚЛИК ҲОЛАТИ ТОМИРЛАР ҚАРИШИ МЕЗОНИ СИФАТИДА****Низамов У.И., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.**

Томирлар қариши бу структуравий ва функционал томирлар трансформациясининг комплексиدير. Шу ўзгаришлар муҳим бўлган тиббий ва ижтимоий нуқтаи назардан қон-томирлар тизимининг патологияларида дастлабки шарт сифатида бўлади, айниқса атеросклероз ва артериал гипертензия касалликларида. Артериялар қаттиқлиги юрак-қон томир хавфининг глобал стратификациясида етишмайдиган хавф омили сифатида кўриб чиқарилмоқда ва бу кўрсаткич артериялар шикастланишида эрта субклиник маркер деб ҳисобланади. Артериялар қаттиқлигининг камайиши юрак-қон томир тизимидаги асоратларнинг ривожланиш хавфини пасайишига олиб келади ва шу ҳолатни терапевтик таъсирда зарур бўлган мақсад деб ҳисоблаш керак.

**SUMMARY****THE ARTERIAL STIFFNESS AS A CRITERION OF VASCULAR AGING****Nizamov U.I., Bekmetova F.M., Trigulova R.X., Shek A.B.**

Vascular aging is a complex structural and functional transformation of vessels. These changes are an important prerequisite for the development of the most significant health and social meanings types of cardiovascular disease, especially atherosclerosis and hypertension. Arterial stiffness is considered as one of the missing risk factors in the global stratification of cardiovascular risk, that is, as an early marker of subclinical arterial disease. The decrease in arterial stiffness leads to a reduced risk of cardiovascular complications and should be considered as an important target for therapeutic intervention.

**РЕЗЮМЕ****СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ КАК КРИТЕРИЙ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ****Низамов У.И., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.**

Сосудистое старение – комплекс структурных и функциональных трансформаций сосудов. Эти сдвиги выступают важной предпосылкой развития наиболее значимых в медицинском и социальном планах видов сердечно-сосудистой патологии, прежде всего, атеросклероза и артериальной гипертензии. Артериальная жесткость рассматривается как один из недостающих факторов риска в глобальной стратификации сердечно-сосудистого риска, ранний субклинический маркер поражения артерий. Уменьшение артериальной жесткости ведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и его необходимо рассматривать как важную мишень для терапевтических воздействий.

**П**роблема жесткости магистральных артерий всегда занимала значимое место в кардиологии. Исключительный интерес к биомеханическим свойствам артериальной стенки в последние годы можно объяснить рядом обстоятельств. Прежде всего, методическими возможностями – классическая методика определения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) не только переживает свой очередной ренессанс, но и усовершенствовалась, модифицировалась и дополнилась другими, принципиально отличными методами исследования упруговязких свойств артерий. Особый смысл приобрели факты о значении артериальной жесткости и, в частности, ее

суррогатных маркеров, таких как изолированная систолическая гипертензия (ИСГ) и пульсовое артериальное давление (ПАД), которые выступают в качестве риск-факторов кардиоваскулярных событий и смертности. Параметры, непосредственно характеризующие артериальную жесткость, имеют самостоятельное значение для прогнозирования кардиоваскулярных событий: так, аортальная жесткость и толщина комплекса интимы-медиа (ТКИМ) выступают как независимые маркеры субклинических изменений артерий у молодых индивидуумов [53]. В проспективном популяционном исследовании с участием 1 829 датчан в возрасте 40–70 лет установлено значение индекса амбу-



латорной артериальной жесткости для развития инсульта [28]. Известно, что оценка по Фремингемской шкале недостаточно полно описывает сердечно-сосудистый риск. Ухудшение высокоэластических свойств сосудов может выступать в роли того упущенного фактора, который способен обеспечить более точное прогнозирование. Так, измерение жесткости сонной артерии в дополнение к ТКИМ повышало точность прогноза в отношении развития инсульта [29]. Все большая интеграция кардиологии с другими областями (например, диабетологией, нефрологией, неврологией, пульмонологией и другими аспектами, связанными с коморбидностью) из проблемы гериатрической трансформировалась в общемедицинскую, где существенное место заняли проблемы возрастной и патологической трансформации магистральных сосудов.

Изменение с возрастом эластических свойств крупных артериальных стволов – давно и хорошо известный факт. Еще в XIX веке, задолго до внедрения в широкую медицинскую практику манжеточного сфигмоманометра, артериосклероз – жесткость артерий – распознавался клиницистами и учитывался страховыми компаниями как индикатор сосудистого старения, сопряженный с повышенной вероятностью сердечно-сосудистой смертности. Фокус на систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и обструктивные атеросклеротические поражения сосудов как на возрастной феномен, что имело место в XX веке, означал уход от первооснов сосудистого старения [55]. О значении именно этого феномена в качестве маркера сосудистого старения свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные проблеме биологического возраста. Поскольку изменение (обычно снижение) функциональной активности органов и систем с возрастом носит достаточно закономерный характер, представляется возможным оценить степень старения по совокупности функциональных параметров. Биомеханические свойства сосудов, в частности такой показатель упруговязкого состояния артерий, как СРПВ, рассматриваются в качестве одного из критериев биологического возраста, поскольку, демонстрируя тесную зависимость с хронологическим возрастом в совокупности с другими критериями, описывают замедленный либо ускоренный тип старения индивидуума [1, 14]. Что же касается сосудистого старения, именно прогрессивное нарастание жесткости центральных артерий является его центральным маркером [33, 46].

**Артериальная система и упруговязкие свойства артерий.** Артериальная система представлена разветвляющейся сетью сосудов – преимущественно эластичных либо мышечных. Их структурная организация достаточно гетерогенна, поскольку строго подчинена функциональным обя-

занностям – буферным, кондуктивным и резистивным. При однотипности построения артериальной стенки (три концентрических слоя с наружной оболочкой адвентицией, средней, преимущественно мышечной, и внутренней – интимой с монослоем эндотелиальных клеток) морфологическая организация артерий разного калибра существенно отличается. Магистральные артерии (прежде всего аорта, а также сонные артерии) представляют собой демпфирующую камеру, преобразовывающую пульсирующий поток крови, продуцируемый в результате ритмической деятельности сердца в непрерывный ламинарный на уровне капилляров. В связи с этим их стенка чрезвычайно богата эластином и коллагеном. При этом волокна эластина определяют механические характеристики сосудов в условиях низких давлений, а фибриллы коллагена, чья жесткость в 10–100 раз превышает таковую у эластиновых, – при высоких давлениях [8].

Буферная деятельность магистральных крупных артерий является неременным условием адекватного функционирования сердечно-сосудистой системы и гемодинамического обеспечения органов, тканей и не только. Артериальная пульсовая волна, формирующаяся в условиях циклической деятельности сердца, – результирующая сложного взаимодействия ударного объема левого желудочка, собственно физиологических свойств артериального дерева и вязкости крови. В последнее десятилетие сложились четкие представления о ее формировании как результата наложения двух волн – прямой и отраженной. Прямая волна движется от сердца к периферии, а отраженная – в обратном направлении, от периферии к сердцу.

#### ЗНАЧЕНИЕ ОТРАЖЕННОЙ ВОЛНЫ ТРУДНО ПЕРЕОЦЕНИТЬ

1. В условиях сохраненной эластичности сосудов отраженная волна в диастолу возвращается в аорту, сглаживает пульсативные колебания артериального давления (АД) и поддерживает адекватный уровень ДАД.

2. Слаженность в деятельности сердца и эластических сосудов чрезвычайно важна для работы сердечного насоса. Основное физиологическое свойство аорты как активного амортизатора кинетической деятельности сердца в условиях сохраненной податливости и растяжимости минимизирует работу сердца и, напротив, повышенная жесткость аорты, увеличивая постнагрузку и, следовательно, метаболические затраты, выступает существенным фактором развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

3. В фазу диастолы эластическая отдача центральных артерий детерминирует уровень коронарного кровообращения – утрата эластических свойств крупных артерий нарушает перфузию ми-

окарда. Таким образом, сохраненная эластичность аорты, с одной стороны, уменьшает работу сердца, при этом, с другой, обеспечивает достаточный уровень коронарного кровотока в диастолу. Противоположная картина – увеличение работы сердца и при этом ухудшение его кровоснабжения (облигатное последствие повышения жесткости артерий) – рассматривается как значимый механизм ишемии миокарда и сердечной недостаточности [55].

4. Процесс отражения волны важен и для оптимизации периферического кровообращения. Обратная волна возвращает часть пульсативной энергии в аорту, где она аккумулируется. Таким путем лимитируется передача пульсативной энергии на периферию и уменьшается ее повреждающее влияние на систему микроциркуляции. С утратой эластических свойств и удлинением пути трансформации пульсирующего потока в ламинарный поток нарушается функционирование системы микроциркуляции с далеко идущими последствиями в виде патологической морфофункциональной перестройки органов и тканей [59].

Снижение барорецепторной чувствительности и барорецепторного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы – отражение регуляторных нарушений, сопряженных с повышенной жесткостью сосудов эластического типа.

#### ИССЛЕДОВАНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРТЕРИЙ

Для описания биомеханических свойств артерий используют ряд терминов: общий – это упруго-вязкое либо высокоэластическое состояние артерий; термины, характеризующие эластичность (податливость, растяжимость, англоязычный термин «артериальный комплаенс») и жесткость с крайним ее выражением ригидностью. Податливость сосудистой стенки определяется как изменение объема артерии (альтернатива – площадь сечения, диаметр), соотношенное с данными изменениями давления. Для сравнения эластичных артерий различного калибра рассчитывают растяжимость – отношение податливости к начальному объему сосуда [3].

Существуют специальные инвазивные (прямые внутриартериальные) и неинвазивные методы измерения биомеханических характеристик артерий. Доказана хорошая корреляция между инвазивными и неинвазивными методами исследования, что дает возможность широкого использования последних для научных и практических целей. С методологической точки зрения существенно, что используемые методы могут описывать системные (обычно являются производными от ПАД), региональные (как, например, СРПВ на определенных участках) либо преимущественно локальные (ультразвуковая оценка движений сосудистой стенки в

различные фазы сердечной деятельности) изменения упруго-вязких свойств сосудов.

Как уже упоминалось, ИСГ и повышенное ПАД являются суррогатными критериями увеличения жесткости крупных артерий на системном уровне. Поскольку уровень ПАД количественно в наибольшей мере зависит от ударного объема (УО) и артериальной жесткости, для описания последней может использоваться отношение ПАД/УО. Этот же параметр, отнесенный к длительности диастолического периода (общее эластическое сопротивление артериальной системы [E<sub>0</sub>]), достаточно широко использовался и обсуждался в специальной литературе, посвященной гемодинамическим сдвигам при старении и артериальной гипертензии [5, 6].

Наиболее часто и давно используемый неинвазивный метод оценки региональной жесткости сосудов – измерение СРПВ. Принцип метода заключается в регистрации двух пульсовых волн на различных участках с известным расстоянием (Д), измерении времени транзита (Т) от начала подъема первой волны на ближайшем участке до начала второй волны в дистальном конце артериальных сосудов, расчете СРПВ как Д/Т. Этот показатель интегрирует в себе геометрию и эластические свойства сосуда, описываемые формулой Моенса – Кортвега, из которой следует, что СРПВ возрастает с увеличением жесткости и толщины сосудистой стенки [33]. В связи с этим СРПВ в молодом и зрелом возрасте существенно выше в сосудах мышечного типа: так, СРПВ по аорте (С<sub>э</sub>) составляет 4–6 м/с, в то время как в периферических артериях мышечного типа (С<sub>м</sub>) – 8–12 м/с. Величина СРПВ зависит не только от упруго-вязких свойств сосудистой стенки, но и вязкости крови, чувствительна к частоте пульса, высоте АД.

СРПВ – достаточно легкий и воспроизводимый метод, который может использоваться в клинической практике. Другой показатель, которым наиболее часто оперируют для оценки артериальной эластичности и жесткости, – это индекс увеличения (ИУ). ИУ вычисляется по уравнению  $D_p/r_p$ , где  $D_p$  – различие между поздним и срединным систолическими пиками, а  $r_p$  – амплитуда волны пульсового давления, и измеряется с помощью метода отраженной аппланационной тонометрии. ИУ, описывающий возвратную волну, зависит от скорости распространения пульсовой волны и АД, а также обратно пропорционален частоте сердечных сокращений и росту. Этот параметр в полной мере отражает преднагрузку на сердце. Эти и другие используемые методы (сонографическое исследование, магнитно-резонансный, цифровой анализ контура пульса и др.), а также имеющая на сегодняшний день аппаратура подробно освещены в обзорной статье [4]. Для интерпретации результатов важно не забывать, что часть регистрируемых параметров может быть зависима, другая – неза-



висима от гемодинамических параметров (например, ИУ, в отличие от СРПВ, не зависит от уровня АД). Следует еще раз сделать акцент на том, что региональная гетерогенность поражений сосудов, участие мышечного компонента (повышение периферического сосудистого сопротивления) в формировании динамичной компоненты артериальной жесткости определяет невозможность того или иного метода в полной мере охарактеризовать биомеханические свойства артерий. Именно с этим обстоятельством в значительной мере связаны не всегда однотипные и равнозначные изменения в параметрах, характеризующих упруговязкое состояние артерий, а также их прогностическое значение при различных видах патологии, в различные возрастные периоды.

Возвращаясь к предикторной роли параметров артериальной жесткости, следует сделать акцент на том, что СРПВ отражает три потенциальных фактора риска – увеличенные показатели САД, ПАД и собственно ухудшение свойств сосудистой стенки. СРПВ по аорте выступает предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов группы высокого риска с артериальной гипертензией и терминальной стадией почечной недостаточности. Увеличение Сэ на 1 м/с сопряжено с увеличением на 39% риска развития сердечно-сосудистых событий [58]. У больных с сахарным диабетом и конечной стадией почечной недостаточности регистрируется увеличение Сэ по сравнению с возрастным контролем. Повышенная Сэ является предиктором смертности в популяции людей пожилого возраста [49, 50]. В то же время упруговязкие характеристики периферических артерий мышечного типа, в отличие от центральных, эластических артерий, не коррелируют с тяжестью заболевания и не несут прогностического значения [47].

#### **СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИИ ПРИ СТАРЕНИИ**

##### ***Возрастные изменения структур сосудистой стенки***

Возрастные изменения архитектоники крупных эластических артерий выражаются в фиброзно-склеротическом утолщении интимального и медиального слоев, увеличении экстрацеллюлярного матрикса, гладкомышечных клеток, разнонаправленных изменениях в количестве коллагена и эластина в сторону преобладания первого. Эти два компонента соединительнотканной матрицы сосудов качественно изменяются – растет количество ковалентных сшивок эластина и, в большей мере, волокон коллагена, что связано с повреждающим влиянием конечных продуктов гликолизирования. Наиболее ранние и выраженные изменения эластические волокна претерпевают в связи с воздействием механических и энзиматических (ма-

триксные металлопротеазы) факторов: наряду с деформацией эластиновых фибрилл, их фрагментацией идет процесс кальцификации, фибриллы становятся все более жесткими. При этом эластическая мембрана истончается, фрагментируется, развиваются эктазии. Как результат механическая нагрузка постепенно смещается на коллаген, что сопряжено с ростом жесткости сосудистой стенки [26].

При старении происходит утолщение стенок аорты за счет интимального слоя даже в отсутствии выраженных атеросклеротических изменений по данным посмертных исследований [68]. В возрастном диапазоне 20–90 лет ТКММ утраивается, при этом уменьшается относительный просвет артерий. Степень утолщения комплекса интимы-медиа (КИМ) нарастает при наличии известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, манифестирующих сердечно-сосудистых и некоторых других видах патологий. Избыточное утолщение КИМ в старшем возрасте является предиктором латентной патологии коронарных артерий.

Увеличение жесткости аорты с возрастом сопровождается ее расширением, удлинением, извитостью, однако эти изменения не компенсируют повышение эластического сопротивления артериальной системы, вызванного как уменьшением относительного просвета, так и изменением биомеханических свойств артериальной стенки. Наряду с гемодинамическими факторами в формировании повышенной жесткости артерий с возрастом у лиц без видимой сердечно-сосудистой патологии (т. н. физиологическом старении) участвуют системное воспаление, оксидативный стресс, повышение уровня гомоцистеина и др. [31, 34].

Возрастные изменения эндотелия влияют как на структурные, так и функциональные параметры сосудов эластического типа. Несомненно важным представляется модификация секреторной функции эндотелия – с возрастом изменяется продукция вазоактивных веществ. Так, в частности, снижается образование оксида азота (мощного вазодилататора и антикоагулянта) и, напротив, увеличивается образование эндотелина, обладающего противоположными свойствами. Такой дисбаланс сопряжен с повышением прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и увеличенным ростом гладкомышечных элементов. При таких широко распространенных в старости видах патологии, как артериальная гипертензия и диабет, этот дисбаланс нарастает [48].

#### **ВОЗРАСТНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ**

Кардинальной характеристикой функциональных изменений магистральных сосудов при старении является уменьшение их эластичности и податливости, а также нарастание ригидности. Старение артериального дерева гетерогенно, из-

менения механических свойств кровеносных сосудов в значительной мере определяются сосудистым бассейном, наиболее выраженные различия демонстрируют артерии эластического типа, прежде всего, аорта. В то же время сосуды мышечного типа меняются относительно мало. Это определяет изменение вклада артерий эластического и мышечного типа в формирование АД: если у лиц молодого возраста центральным фактором выступает повышенное периферическое сосудистое сопротивление, то у лиц старшего возраста – это увеличивающаяся жесткость крупных артерий. В молодом возрасте функциональная организация артериального дерева выражается в повышении жесткости артерий от минимальной в крупных сосудах эластического типа до максимальной в артериях мышечного типа. Такая организация повышающегося градиента жесткости является необходимым условием деятельности сердца и сосудистой системы как единого целого – это т. н. желудочково-сосудистое согласование (ventriculoarterial coupling). С возрастом при значительном увеличении жесткости эластических артерий мышечные изменяются в меньшей мере: так, у долгожителей  $S_e$  в 2,15, а модель упругости по аорте в 4,75 раза превышают аналогичные показатели у лиц молодого возраста, в то время как в артериях мышечного типа – лишь в 1,27 и 1,6 раз соответственно [6]. Разновеликая скорость утраты эластичности артерий с возрастом приводит к перекресту СРПВ: в возрасте 55–60 лет изначально меньшая  $S_e$  сравнивается с  $S_m$ , а в последующем, в позднем онтогенезе, – превышает ее. При этом прогрессивно растет соотношение  $S_e/S_m$ . [2]. Как результат, инвертируется физиологический градиент артериальной жесткости: первоначально ориентированный градиент повышения артериальной жесткости в направлении от центра к периферии на поздних этапах онтогенеза смещается – от периферии к центру [51].

С утратой протективной роли повышающего градиента жесткости связывают развитие целого спектра не только возрастзависимых видов сердечно-сосудистой патологии, но и таких свойственных старению феноменов, как поражение белого вещества мозга [41], почечная дисфункция [60]. Данные, полученные в субпопуляции из 667 лиц в рамках Фремингемского подисследования у практически здоровых пациентов (исключалась артериальная гипертензия, диабет, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца [ИБС], сердечная недостаточность, инсульт, транзиторные ишемические атаки, перемежающаяся хромота, избыточная масса тела, курение), показали, что возраст выступал главной независимой детерминантой увеличения СРПВ на участке сонная-бедренная артерии [33].

Хорошо известен феномен диспропорционального изменения переменных АД с возрастом – по-

вышение САД и ПАД существеннее по сравнению с ДАД. В основе этого лежит повышенная ригидность артерий эластического типа. Механизм диспропорционального повышения САД и ПАД при старении артерий двоякий. Один аспект связан с гемодинамическим ударом – выбросом сердцем порции крови в ригидную аорту, второй – с ускоренным, а отсюда и более ранним возвращением отраженной волны в систолу, а не в диастолу. Как уже упоминалось, кардиальные последствия этого – увеличение нагрузки на сердце в систолу и уменьшение коронарного кровотока в диастолу.

### УПРУГОВЯЗКОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ ПРИ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ВИДАХ ПАТОЛОГИИ

#### Атеросклероз

Роттердамское популяционное исследование зарегистрировало повышенную жесткость центральных артерий при атеросклерозе различной локализации [67]. Вместе с тем, поскольку атеросклероз характеризуется очаговостью поражения артерий, увеличение СРПВ как маркер артериальной жесткости может существенно различаться в зависимости от исследуемого сегмента, создавая сложности в интерпретации результатов измерения. Атеросклероз, приводя к утолщению, кальцификации и образованию бляшек в сосудистой стенке, существенно изменяет биомеханические свойства артерий [25]. Повышение жесткости как системное явление при этой патологии связывают с распространенной кальцификацией сосудов. В патогенезе атеросклероза одно из центральных мест занимает воспалительный процесс, связанный с эндотелиальной дисфункцией и накоплением окисленных липидов. Увеличение жесткости артерий (увеличение СРПВ по аорте и плечевой артерии, повышение ПАД) коррелирует с выраженностью воспаления, оцениваемого с помощью измерения С-реактивного белка, что свидетельствует о роли воспаления как важного фактора формирования артериальной жесткости. В связи с этим широко обсуждается потенциальная роль противовоспалительных препаратов в замедлении преждевременного старения сосудов [44]. В свою очередь, и нарушение липидного обмена сопряжено с уменьшением эластических свойств артерий. Так, СРПВ увеличена при семейных гиперхолестеринемиях [40]. Регистрируемое при гиперхолестеринемии повышение центрального ПАД и жесткости сосудов уменьшается при лечении статинами [70].

Следует отметить, что увеличенная жесткость и атеросклероз могут сосуществовать или быть двумя независимыми маркерами субклинического сосудистого повреждения у пациентов молодого возраста [53]. Аортальная жесткость увеличена при ИБС, ГЛЖ [13, 15]. Нарастание артериальной жесткости при ИБС ассоциируют с нарушением почечных функций, оцениваемой по скорости гло-



мерулярной фильтрации. Повышенная жесткость артерий нижних конечностей и аорты обнаруживалась при клинически значимом стенозе коронарных артерий у пациентов, подвергнутых катетеризации сердца [31, 65]. Прогрессирование атеросклеротических изменений в коронарных сосудах сопряжено с нарастанием их жесткости: создается порочный круг, поскольку артериальная ригидность, в том числе через гемодинамические нарушения, структурное ремоделирование, способствует прогрессированию атеросклероза [19].

#### **Артериальная гипертензия**

Еще в 60–70-х гг. в многочисленных изменениях было показано увеличение СРПВ (соотносящееся с повышением периферического сопротивления) по артериям не только мышечного типа, но и эластического. Последнее ставили в зависимость от артериосклероза и атеросклероза. Уже в первых проспективных лонгитудинальных исследованиях было показано, что у больных с эссенциальной гипертензией увеличение артериальной жесткости крупных артерий является независимым фактором риска развития сосудистых событий: увеличение СРПВ на участке сонная-бедренная артерии на 3,5 м/с было сопряжено с увеличением относительного риска развития первичных коронарных событий на 34% [12]. Laurent et al. показали, что увеличение аортальной СРПВ на 5 м/с ассоциирует с увеличением на 34% смертности от всех причин и на 51% – сердечно-сосудистой смертности [38]. В возрастном диапазоне 70 лет и более риск развития сердечно-сосудистых событий увеличивается на 19% с каждым увеличением СРПВ по аорте на 1 м/с [50]. Повышение индекса амбулаторной артериальной жесткости (при суточном мониторинге АД) является непрямым маркером поражения почек при первичной гипертензии [56]. В большой когорте гипертензивных лиц пожилого возраста уровень общего холестерина плазмы крови не коррелировал со степенью жесткости артерий [21]. Следует особо отметить, что рекомендации Европейского общества гипертензии за 2007 г. предполагают целесообразность измерения артериальной жесткости у больных с артериальной гипертензией, исходя из предположения о том, что увеличение Сэ более 12 м/с указывает на субклиническое поражение органов-мишеней.

#### **Сахарный диабет и метаболический синдром**

Хорошо известно значение сахарного диабета в увеличении заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего, артериальной гипертензии и атеросклероза, а также связанных с ними осложнений и смертности. Наряду с ожирением, дислипидемией, гипертензией диабет ассоциирует с поражением почек и развитием почечной недостаточности. Уменьшение растяжимости аорты у нормотензивных больных сахарным диабетом

2-го типа обнаруживается уже на ранних этапах заболевания [42]. В проспективном популяционном исследовании было показано, что у лиц с метаболическим синдромом исходно повышенная жесткость артерий нарастает ускоренными темпами при условии стабилизации либо прогрессирования процесса, в то время как контроль метаболических нарушений сопровождался замедлением прогрессирования артериальных повреждений [66]. В генезе структурных изменений в стенке сосудов при диабете 2-го типа важное место отводится т. н. конечным продуктам гликолизирования [16, 54]. Гипергликемия, дислипидемия, гипертония и гиперинсулинемия – все эти состояния способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и способствуют повышению артериальной жесткости при метаболическом синдроме.

#### **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

Гипотензивные средства улучшают среднее артериальное АД, эндотелиальную функцию, тонус сосудов и уменьшают структурное ремоделирование. В большинстве долговременных исследований ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы кальциевых каналов, в несколько меньшей степени диуретики показали отчетливое положительное влияние на упругоэластические свойства артерий. В отношении неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов не установлено такого благотворного влияния.

Вместе с тем, в Европейских рекомендациях по лечению Артериальной гипертензии (ESH/ESC 2013) указывается, что «Некоторые ограничения традиционных бета-блокаторов отсутствуют у ряда вазодилатирующих бета-блокаторов, таких как целипролол, карведилол и небиволол, шире применяющихся сегодня, лучше снижающих центральное пульсовое давление и аортальную жесткость, чем атенолол или метопролол [11, 22, 37], и меньше влияющих на чувствительность к инсулину, чем метопролол [7, 18]. Недавно было показано, что небиволол не ухудшает толерантность к глюкозе в сравнении с плацебо, а также в комбинации с гидрохлортиазидом [63]. И карведилол, и небиволол хорошо проявили себя в РКИ, хотя больше при сердечной недостаточности, чем при АГ [45]. Наконец, недавно было описано, что бета-блокаторы не повышают, а даже снижают риск обострений и смертность при хронической обструктивной болезни легких [57]».

Действие блокаторов ренин-ангиотензиновой системы может реализовываться в том числе и через уменьшение гипертрофии сосудистой стенки [9, 20, 24]. Комбинация иАПФ, в частности периндоприла, с кальциевым антагонистом амлодипином в исследовании ASCOT оказывает благо-

творное влияние на высокоэластические свойства магистральных сосудов, выражено снижает центральное АД, в отличие от комбинации ателолола с гидрохлортиазидом. Более того, комбинация блокаторов ангиотензин-альдостероновой системы с кальциевыми антагонистами более предпочтительна, чем с диуретиками. Так, антагонист ангиотензиновых рецепторов Олмесартан («Berlin-Chemie» Menarini group) в проспективном открытом рандомизированном исследовании доказал большую эффективность в снижении уровня центрального АД и артериальной жесткости в комбинации с амлодипином по сравнению с комбинацией олмесартана и гидрохлортиазидом при сопоставимом влиянии на брахиальное давление.

### ПЕРСПЕКТИВЫ МОДИФИКАЦИИ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ

С накоплением данных исследований, в том числе генетических, связаны ожидания новых эффективных методов улучшения упруговязких характеристик артерий и, таким образом, контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная жесткость может играть потенциальную этиологическую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, служить ранним маркером риска и быть полезной в оценке эффективности препаратов. В связи с этим направленные на уменьшение артериальной жесткости мероприятия могут носить профилактический характер в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Исследования в этом направлении дадут возможности для дальнейшей разработки концепции старения сосудов. Обсуждаются перспективы вмешательства в метаболизм коллагена, с оговоркой на сложность таких исследований в связи с его медленным метаболизмом. К области будущего относят и фармакогенетическое направление исследований. Однако имеются и близкие перспективы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возраст – важный немодифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий [27]. Сосудистое старение – комплекс структурных и функциональных трансформаций сосудов. Изменения их биохимизма гетерохронны и гетеротропны, в наибольшей мере им подвержены артерии крупного калибра эластического типа по сравнению с более мелкими периферическими артериями мышечного типа. Эти сдвиги выступают важной предпосылкой развития наиболее значимых в медицинском и социальном планах видов сердечно-сосудистой патологии, прежде всего, атеросклероза и артериальной гипертензии. Они в значительной мере определяют возрастную динамику АД и гемодинамический профиль гипертензии (диспропорциональный рост уровней САД и ПАД по отношению к ДАД, развитие ИСГ), выступают независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и смертности. Артериальная жесткость рассматривается как один из недостающих факторов риска в глобальной стратификации сердечно-сосудистого риска, ранний субклинический маркер поражения артерий. В процессе старения наблюдаются гетерохронные и гетеротропные изменения сосудов различного калибра с отличной структурно-функциональной организацией. Возрастные изменения в наибольшей мере присущи магистральным сосудам эластического типа, в связи с чем параметры артериальной жесткости рассматриваются как центральные критерии старения сосудов. Уменьшение артериальной жесткости ведет к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, и его необходимо рассматривать как важную мишень для терапевтических воздействий. К улучшению упруговязкого состояния магистральных артерий ведут как немедикаментозные мероприятия (физическая активность, диета), так и фармакологические средства, доступные в широкой медицинской практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе Н.Г., Ена Л.М. Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, здоровья и жизнеспособности. – Киев-Ирпень: Перун, 2009. – С. 256.
2. Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии. – М.: Медицина, 1982. – 287 с.
3. Кочкина М.С. Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.
4. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога // Укр. кардіол. журн. – 2008.
5. Токарь А.В. Артериальная гипертония и возраст. – К.: Здоровье, 1977. – 143 с.
6. Токарь А.В., Ена Л.М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. – К.: Здоровье, 1989. – 223 с.
7. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E., McGill J.B., Messerli F.H., Phillips R.A. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2227–2236.
8. Bank A.J., Wong H., Holte J.E. et al. Contribution of collagen, elastin and smooth muscle in vivo human arterial wall stress and elastic modulus // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 3263–3270.



9. Benetos A., Cambien F., Gautier S. et al. Influence of the angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 25. – P. 1034–1041.
10. Benjo A.M., Ryo S., White A.R. Lim H. et al. Arginase inhibition attenuates vascular stiffness in aged rats // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 876.
11. Boutouyrie P., Bussy C., Hayoz D., Hengstler J., Dartois N., Laloux B. et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601–2606.
12. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
13. Bulpitt C.J., Cameron J.D., Rajkumar C. et al. The effect of age on vascular compliance in man: Which are the appropriate measures? // *J Hum Hypertens*. – 1999. – Vol. 13. – P. 7583–7588.
14. Bulpitt C.J., Shipley M.J., Broughton P.M.G. et al. The assessment of biological age. A report from the department of environment study // *Ageing Clin Exp Res*. – 1994. – Vol. 6. – P. 181–191.
15. Cameron J.D., Jennings G.L., Dart A.M. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels // *J Hypertens*. – 1995. – Vol. 13. – P. 1718–1723.
16. Cameron J.D., Pinto E., Bulpitt C.J. et al. The ageing of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 2127–2132.
17. Cameron J.D., Rajkumar C., Kingwell B.A. et al. Higher systemic arterial compliance is associated with greater exercise time and lower blood pressure in a young older population // *J Am Geriatr Soc*. – 1999. – Vol. 47. – P. 653–656.
18. Celik T., Iyisoy A., Kursaklioglu H., Kardesoglu E., Kilic S., Turhan H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591–596.
19. Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: A vicious cycle // *Med Hypothesis*. – 2007.
20. Chen C.H., Ting C.T., Lin S.J. et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 28. – P. 1081–1084.
21. Dart A.M., Gatzka C.D., Cameron J.D. et al. Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in a trial of subjects with hypertension // *Arterioscler Thromb Vas Biol*. – 2002. – Vol. 24. – P. 962–968.
22. Dhakam Z., Yasmin, McEniery C.M., Burton T., Brown M.J., Wilkinson I.B. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2008; 26: 351–356.
23. Duprez D.A. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 19, № 1. (Suppl 1). – P. 13–18.
24. Gired X., Giannattasio C., Moulin C. et al. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 31. – P. 1064–1073.
25. Gladdish S., Rajkumar C. Prevention of cardiac disease in the elderly // *J Cardiovasc Risk*. – 2001. – Vol. 8. – P. 271–277.
26. Greenwald S.E. Aging of the conduit arteries // *J Pathol*. – 2007. – Vol. 211, № 2. – P. 157–172.
27. Grundy S.M. Age as a risk factor: you are as old as your arteries // *Am J Cardiol*. – 1999. – Vol. 83. – P. 1455–1457.
28. Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Redersen C. et al. Ambulatory arterial stiffness index predict stroke in a general population // *J Hypertens*. – 2006. – Vol. 24, № 11. – P. 2347–2352.
29. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaque in patients with ischemic stroke // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, № 11. – P. 3708–3713.
30. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // *Am J Med*. – 1999. – Vol. 106. – P. 506–512.
31. Herrington D.M., Kesler K., Reiber J.C. et al. Arterial compliance adds to conventional risk factors for presence of angiographic coronary artery disease // *Am Heart J*. – 2003. – Vol. 146. – P. 662–667.
32. Hodes R.J., Lakatta E.G., Meneil C.T. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness // *J Am Geriatr Soc*. – 1995. – Vol. 43. – P. 581–582.
33. Jani B., Rajkumar C. Ageing and vascular ageing // *Postgrad Med J*. – 2006. – Vol. 82, № 967. – P. 357–362.
34. Kampus P., Kals J., Ristimae T. et al. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoproteins // *J Hypertens*. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 819–828.
35. Kampus P., Serg M., Kals J., Zagura M., Muda P., Karu K. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122–1128.

36. Kass D.A., Shapiro E.P., Kawaguchi M. et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1464–1470.
37. Kingwell B.A., Medley T.L., Waddell T.K. et al. Large artery stiffness: structural and genetic aspects // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2001. – Vol. 28. – P. 1040–1043.
38. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.
39. Lehmann E.D., Gosling R.G., Sonksen P.H. Arterial wall compliance in diabetes // *Diabet Med*. – 1992. – Vol. 9. – P. 114–119.
40. Lehmann E.D., Watts G.F., Fatemi-Langroudi B. et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Clin Sci*. – 1992. – Vol. 83. – P. 717–721.
41. Liao D., Cooper L., Cai J. et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationships with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study // *Neuroepidemiology*. – 1997. – Vol. 16. – P. 149–162.
42. Mahfouz Badran Y., Elnoamany M. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study / *J Am Soc Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 19. № 12. – P. 1471–1481.
43. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2004. – Vol. 5. – P. 102–108.
44. McEniery Y.C.M., Wallace S., Mackenzie I.S. et al. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 969–974.
45. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M., Dickstein K. et al. ESC of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
46. McVeigh G.E., Hamilton P.K., Morgan D.R. Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutics aspects // *Clin Sci*. – 2002. – Vol. 102. – P. 51–67.
47. McVeigh G.E., Bratteli C.W., Morgan D.J. et al. Age related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: ageing and arterial compliance // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 1392–1398.
48. McVeigh G.E., Alen P.B., Morgan D.R. et al. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial wave form analysis // *Clin Sci*. – 2001. – Vol. 100. – P. 387–393.
49. Meauma S., Benetos A., Henly O.F. et al. Aortic PWV predicts cardiovascular mortality in subjects over 70 years of age // *Atheroscler Thromb Vasc Bio*. – 2001. – Vol. 21. – P. 2046–2050.
50. Meaume S., Benetos A., Henry O.F. et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. – Vol. 21. – P. 2046–2050.
51. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 45. – P. 1239–1248.
52. Nehme J., Mercier N., Labat C. et al. Difference between cardiac and arterial fibrosis and stiffness in aldosterone-salt rats: effect of eplerenone // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 31–39.
53. Oren A., Vos L.E., Uiterwaal C.S. et al. Aortic stiffness and carotid intimal-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? // *Eur J Clin Invest*. – 2003. – Vol. 33. – P. 949–954.
54. Pinto E., Mensah R., Meeran K. et al. Peripheral arterial compliance differs between races-comparison among Asian, Afro-Caribbeans, and white Caucasians with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 496.
55. O'Rourke M.F. Arterial aging: pathophysiological principles // *Vasc.Med*. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 329–341.
56. Ratto E., Leoncini G., Viazzi F. et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension // *J Hypertens*. – 2006. – Vol. 24, № 10. – P. 2033–2038.
57. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170: 880–887.
58. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. Central pulse pressure and mortality in end stage renal failure // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 735–738.
59. Safar M.E., Levy B.I., Struijker-Boudier H. Current perspective on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864–2869.
60. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. Arterial stiffness and kidney function // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 163–168.
61. Smulyen H., Asmar R.G., Ridnicki A. et al. Comparative effects of ageing in men and women on the properties of the arterial tree // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1374–1381.
62. Snijder M.B., Dekker J.M., Visser M. et al. Trunk fat and leg fat have independent and opposite



- association with fasting and post load glucose levels. The HOORN study // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 372–377.
63. Stears A.J., Woods S.H., Watts M.M., Burton T.J., Graggaber J., Mir F.A., Brown M.J. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial comparing the effects of amiloride and hydrochlorothiazide on glucose tolerance in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 934–942.
64. Strain W.D., Chaturvedi N., Leggetter S. et al. Ethnic differences in skin microvascular function and their relation to cardiac target-organ damage // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 133–140.
65. Syeda B., Gottsauner-Wolf M., Denk S. et al. Arterial compliance: a diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? // *Am J Hypertens.* – 2003. – Vol. 16. – P. 356–362.
66. Tomiyama H., Hirayama Y., Hashimoto H. et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection and arterial stiffening: a prospective study // *Hypertens Res.* – 2006. – Vol. 29, №9. – P. 673–678.
67. Van Popele N.E., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam study // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 454–460.
68. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J. et al. Effect of ageing on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities // *Am J Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 1119–1128.
69. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Dima I. et al. Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and-9 and aortic stiffness in healthy adults // *Int J Cardiol.* – 2007 – Vol. 6.
70. Wilkinson I., Cockcroft J.R. Cholesterol, lipids and arterial stiffness // *Adv Cardiol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 261–277.
71. Zieman S., Melenovsky V., Clattenburg L. et al. Advanced glycation endproducts crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension // *J Hypertens.* – 2007. – Vol 25, №3. – P. 577–583.

## РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

**МАХМУДОВА У.Р., ХОШИМОВ Ш.У., АБДУЛЛАЕВА Г.Ж., БЕКМЕТОВА Ф.М., ШЕК А.Б.**

*Ташкентская медицинская академия; Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШ САМАРАДОРЛИГИНИ ОШИРИШДА СТАТИНЛАРНИ ФАРМАКОГЕНЕТИК ТЕРАПИЯСИ АҲАМИЯТИ

*Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Ж., Бекметова Ф.М., Шек А.Б.*

Мақолада маълум бир беморнинг генотипига асосланган ҳолда статинлар билан фармакогенетик терапия имкониятлари кўриб чиқилади. Жигар метаболизмига CYP3A5, CYP2C9 ва статинларни жигар ичи транспортига SLCO1B1, BCRP жавобгар генлар полиморфизмини аниқлаш, статинларни буюришда таққослама ёндошиш ва ушбу бемор учун юқори гиполипидемик самара берадиган статин гуруҳи дорисини танлашга имкон беради. Бу нафақат статинлар самарадорлигини оширибгина қолмай, балки ноҳўя таъсирларидан биринчи навбатда статин-индуцирланган миопатия ва токсик гепатитдан қочиш имконини беради.

### SUMMARY

#### ROLE OF PHARMACOGENETIC STATIN THERAPY IN IMPROVING THE TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE

*Makhmudova U.R., Hoshimov Sh.U., Abdullayeva G.J., Bekmetova F.M., Shek A.B.*

This review examines the possibility of pharmacogenetic therapy by statins, based on the genotype of the individual patient. Identification of polymorphism of genes responsible for the metabolism of the liver CYP3A5, CYP2C9 and transport of statins into the liver SLCO1B1, BCRP allows differentiated approach to their destination, choosing a statin for which the projected maximum hypolipidemic effect for a given patient.

This will not only increase the effectiveness of statins, but also to avoid serious side effects, primarily statin-induced myopathy and toxic hepatitis.

### РЕЗЮМЕ

#### РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Ж., Бекметова Ф.М., Шек А.Б.*

В обзоре рассматриваются возможности фармакогенетической терапии статинами, основанной на генотипе конкретного пациента. Выявление полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм печени CYP3A5, CYP2C9 и транспорт статинов в печень SLCO1B1, BCRP позволяет дифференцированно подойти к их назначению, выбирая статин, для которого прогнозируется максимальный гиполипидемический эффект для данного пациента. Это позволит не только повысить эффективность статинов, но и избежать серьезных побочных эффектов, в первую очередь статин-индуцированной миопатии и токсического гепатита.

По прогнозам Американской ассоциации сердца смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) и других последствий атеросклероза к 2020 г. увеличится еще на 20%, несмотря на широкое применение гиполипидемических, антиатерогенных препаратов и средств профилактики гипертонии. Совершенно очевидно, что решение данной проблемы невозможно без создания новых, наукоемких прорывных технологий в области предупреждения, диагностики и лечения ССЗ. Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктазы), известные так же, как статины, широко используются в клинической практике для снижения холестерина

(ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) уже на протяжении двух десятилетий. Клиническая значимость этих препаратов определяется их способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. У большинства больных, принимающих статины, отмечаются хорошая переносимость и существенный гиполипидемический эффект [15]. Тем не менее, у ряда пациентов наблюдается значительная вариабельность ответной реакции организма на прием этих лекарственных препаратов. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий т.н. персонализированной



(персонализированной) медицины [1]. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования, прежде всего с учетом генетических факторов, влияющих на фармакологический ответ, у конкретного пациента. Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, определяющих фармакокинетику или фармакодинамику ЛС.

Фармакокинетические и фармакодинамические процессы статинов, протекающие с участием различных белков организма человека – ферментов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д., находятся под генетическим контролем [2, 7]. Различные наследуемые изменения (мутации) в генах, кодирующих эти белки, могут изменить фармакокинетику и/или фармакодинамику статинов, в результате чего меняется фармакологический ответ организма. Такие мутации могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название *генетического полиморфизма* [2, 7].

Гены, полиморфизм которых может влиять на фармакологический ответ пациента на статины, составляют три группы:

1. Гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов (изоформы цитохрома Р-450 (СYP3A5, СYP2C9, SLCO1B1), Р-гликопротеин, OATP-C, OAT3). Гены, кодирующие ферменты биотрансформации, гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма.

2. Гены белков, ответственных за механизм действия статинов (ГМГ-КоА-редуктаза, холестерин-этерифицирующий трансферный протеин).

3. Гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза (АТФ-связывающий «кассетный» транспортер 05/08), изофермент цитохрома Р-450.

Цитохром Р450 (СYP), клеточный хромофор, назван так в 1961 г. из-за характерного спектрального пика этого пигмента (Р), 450 нм, когда он образует комплекс с окисью углерода. В 80-х гг. прошлого века F.J. Gonzalez и соавт. впервые выделили кДНК, кодирующую цитохром Р450 [12]. Полагают, что значительное сходство сиквенсов цитохрома Р450 человека и бактерий свидетельствует о прохождении этого суперсемейства от общего гена-родоначальника 3 млрд. лет назад [25]. У человека описано около 60 разных ферментов [27]. Значительная экспрессия этих белков отмечается в эндоплазматической сети гепатоцитов и клеток кишечника.

Белки цитохрома Р450 классифицируют в семейства и подсемейства на основе степени идентичности (гомологии) аминокислотной последовательности [24, 25]. Ферменты, идентичность аминокислотной последовательности которых со-

ставляет 40% и более, объединяют в отдельное семейство, которое обозначают арабской цифрой (например, СYP3), тогда как ферменты с идентичностью 55% и более составляют отдельное подсемейство, обозначаемое буквой (например, СYP3A). Последняя арабская цифра описывает отдельный фермент, называемый изоформой или изоэнзимом [5].

В настоящее время идентифицированы 57 индивидуальных генов, образующих 18 семейств [26]. Ферменты суперсемейства цитохрома р450 в количественном отношении являются наиболее важными для метаболизма лекарственных веществ, и считается, что более 50% всех лекарственных препаратов – это субстраты СYP-ферментов [11]. Что касается сердечно-сосудистых препаратов, то в метаболизм, по меньшей мере 50 из них, вовлечены ферменты цитохрома Р450 [23]. У носителей «медленных» аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома Р-450 наблюдается снижение активности соответствующих ферментов, а, следовательно, следует ожидать повышение концентрации статинов в гепатоцитах, и в конечном итоге в плазме крови, и более выраженного гипополипидемического действия и/или НЛР [15, 3].

#### ИЗОФЕРМЕНТ ЦИТОХРОМА СYP2C9

СYP2C9 представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген цитохрома 2C9 находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.1–24.3. Цитохром 2C9 находится, в основном, в печени [4].

СYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. Так, уже давно было замечено, что при применении ЛС-субстратов СYP2C9\*2 и СYP2C9\*3 у части пациентов («медленные» метаболизаторы) снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще наблюдались нежелательные лекарственные реакции [7]. Мутация СYP2C9\*2 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 430 положении цитозинового нуклеотида на тимидиновый, результатом чего является замена в аминокислотной последовательности СYP2C9 в 144 положении аргинина на цистеин. При этом образуется белок СYP2C9.2 со сниженной активностью (на 5% ниже активности нормального СYP2C9.1.), мутация СYP2C9\*3 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 1075 положении аденинового нуклеотида на цитозиновый, результатом чего является замена в аминокислотной последовательности СYP2C9 в 359 положении изолейцина на лейцин. При этом образуется белок СYP2C9.3 со сниженной активностью, его активность на 12% ниже нормального СYP2C9.1. Распространенность гомозиготного носительства «медленных» аллелей гена СYP2C9 среди европейского населения – 3–5%.

Общая частота CYP2C9\*2 в различных популяциях колеблется – 8–18%, частота CYP2C9\*3 – 4–10% [4, 7, 8].

Kircheiner и соавт. (2003) показали, что площадь под фармакокинетической кривой как активного (+)3R.5S энантиомера флувастатина, так и не активного (–)3R.5S энантиомера была значительно выше у лиц с генотипом CYP2C9\*1/ CYP2C9\*3, и особенно с генотипом CYP2C9\*3/ CYP2C9\*3. Однако не было различий в степени снижения общего холестерина у лиц с различным генотипом CYP2C9 [17].

#### ИЗОФЕРМЕНТ ЦИТОХРОМА CYP3A5

CYP3A5 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 57 кДальтон, по аминокислотной последовательности CYP3A5 идентичен цитохрому 3A4 на 85%.

Ген CYP3A5 находится в 7 хромосоме, локусе 7q22.1. [4] CYP3A5 экспрессируется во внепеченочных тканях на более высоком уровне, чем CYP3A4, включая легкие, почки, молочные железы, предстательную железу и полиморфно-ядерные лейкоциты [20].

Основной причиной вариабельной экспрессии CYP3A5 в гепатоцитах человека считают аллель CYP3A5\*3. У носителей этого аллеля имеется мутация в 3-м интроне, которая ведет к преждевременному стоп-кодону, что сопровождается почти нулевой экспрессией белка CYP3A5 [19]. Существует 10 гаплотипов (CYP3A5\*3A-J), которые являются вариантами аллеля CYP3A5\*3, и все они ассоциируются с низкой экспрессией белка CYP3A5. Это самый частый аллель (85–95%) среди представителей европеоидной расы, найденный во всех этнических популяционных исследованиях, что свидетельствует о его древнем происхождении. Не исключено, что наличие аллеля CYP3A5\*3 представляет собой наиболее значимый вклад из всех аллелей CYP3A в общую вариабельность клиренса субстратов CYP3A. Хотя вариант CYP3A5\*3 не может служить объяснением общей вариабельности экспрессии белков CYP3A, его присутствие уже ассоциировано в ряде исследований со снижением клиренса некоторых субстратов CYP3A, включая статины (ловастатин, симвастатин и аторвастатин). Так, К.Т. Kivisto и соавт. [18] изучали ассоциацию экспрессии CYP3A5 с ослабленным гипополипидемическим ответом на статины у пациентов европеоидной расы. Ловастатин, симвастатин и аторвастатин были значительно менее эффективны у экспрессирующих CYP3A5, чем у лиц, не экспрессирующих его. Средняя концентрация общего ХС в сыворотке после терапии в течение одного года была на 23% выше ( $p=0,0014$ ), а средняя концентрация ХС ЛНП – на 24% выше ( $p=0,036$ ) у лиц с аллелем CYP3A5\*1

(CYP3A5-экспрессоры,  $n=7$ ), чем у гомозиготных носителей аллеля CYP3A5\*3 (неэкспрессоры,  $n=39$ ). Среднее снижение уровня общего ХС сыворотки в процентах от исходного было существенно меньше у CYP3A5-экспрессоров, чем у неэкспрессоров (17% против 31%;  $p=0,026$ ). Не отмечено никакой ассоциации между гипополипидемической эффективностью и полиморфизмом CYP3A5 среди 25 пациентов, получавших статины, метаболизм которых не связан с CYP3A5 (флувастатин, правастатин). Эти данные свидетельствуют о том, что CYP3A5 может быть одним из определяющих генетических факторов гетерогенности ответа на статины у пациентов.

В исследовании ACCESS среди пациентов, принимавших аторвастатин, также было выявлено статистически значимое ( $p=0,0024$ ) различие по степени снижения уровня ЛНП в зависимости от генотипа CYP3A5. Так, у носителей генотипа A/A среднее снижение уровня ЛНП в плазме составило 29,6%, тогда как у носителей генотипа A/G – 38,8% [29].

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ SLC01B1

Транспортеры органических анионов представляют собой трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндогенных веществ и ксенобиотиков с различными химическими свойствами. Они участвуют в абсорбции, распределении и выведении из организма лекарственных препаратов, функционируя в тесной связи с ферментами биотрансформации [22]. Транспортеры органических анионов представлены двумя семействами: OAT (organic anion-transporters) и OATP (organic anion-transporting polypeptides).

Ген SLC01B1 находится на 12-й хромосоме и кодирует транспортер растворимых носителей органических анионов (также известный как OATP1B1). Продукт данного гена – мембранно-связанный белок на мембране гепатоцитов, осуществляет захват эндогенных веществ и ксенобиотиков, в том числе статинов. В экспериментах *in vitro* установлено, что OATP1B1 транспортирует таурохолевую кислоту, дегидроэпи-андростерон-сульфат, эстрадиол-17 в-глюкуронид, эстрон-3-сульфат, простагландин E2, тромбосан B2, лейкотриены, тироксин, трийодтиронин [9], а из ЛС кроме статинов – сартаны, репаглинид, трогли-тазон, метотрексат и др. [13]. Полиморфизм гена SLC01B1, кодирующего OATP-С, влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизируемых в печени. Скринингом кодирующей области гена было идентифицировано более 20 нуклеотидных замен, причем ряд аллельных вариантов сопровождается снижением транспортной активности OATP-С.

В исследовании SEARCH у 85 пациентов со статин-индуцированной миопатией (90 пациентов без данного осложнения составили группу



контроля) был выявлен полиморфизм SLCO1B1\*5 (с.521T>C) как генетический маркер развития данного осложнения. Так, у пациентов с генотипом CC миопатия при применении симвастатина в дозе 80 мг развивалась в 17 раз чаще по сравнению с пациентами с генотипом TT, а у пациентов с генотипом CT миопатия развивалась в 2,5 раза чаще по сравнению с пациентами с генотипом TT [21]. Объяснением этого феномена является тот факт, что полипептид, транспортирующий органические анионы, кодирующийся геном SLCO1B1, локализован на апикальной мембране гепатоцита и осуществляет захват статинов из крови. При этом у пациентов с генотипами CT, и, особенно CC по полиморфному маркеру SLCO1B1\*5, активность данного транспортера низкая, что приводит к нарушению транспорта статинов в гепатоцит (где они должны действовать), накоплению их в системном кровотоке и поражению поперечнополосатой мускулатуры.

Петров В.И. и соавт. обнаружили взаимосвязь между носительством С-аллеля и повышенным уровнем КФК при применении статинов у 31 пациента с мышечными симптомами [6].

При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного варианта SLCO1B1\*5 (с.521T>C) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT (дикий тип). На основании нескольких исследований финскими коллегами был разработан алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов на основе данных по генотипам по SLCO1B1\*5, который поддерживается. Практическими рекомендациями по внедрению фармакогенетики в клиническую практику, разработанными экспертами Европейского научного фонда [10].

Очевидно, что у носителей CC- и CT-генотипов будет отмечаться не только повышение риска миопатии при применении статинов в высоких дозах, но и недостаточная эффективность в плане достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), поэтому у этой категории пациентов при недостижении целевых значений холестерина ЛПНП при применении в максимально безопасных дозах рекомендуется не увеличивать дозу статина, а комбинировать его с блокатором всасывания холестерина эзетимибом. Из всех статинов это особенно актуально для симвастатина. При этом, по мнению экспертов Европейского научного фонда, фармакогенетическое тестирование по SLCO1B1 необходимо использовать в следующих случаях:

- для подтверждения наличия генетической предрасположенности к развитию статин-индуцированной миопатии;
- для установления максимальной безопасной дозы статинов у пациентов с высоким риском статин-индуцированной миопатии.

Частота встречаемости медленного аллеля SLCO1B1\*5 в европейской популяции – 15,0–21,6%. Наличие одного медленного аллеля в исследовании [28] повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% CI 2,6–7,7) и при гомозиготном носительстве – более чем в 16 раз (95% CI 4,7–61,1). У пациентов с генотипом CC концентрация статинов в плазме выше, чем у носителей TT-генотипа, что является фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) включило в инструкцию к симвастатину рекомендацию о проведении предварительного генетического тестирования гена SLCO1B1, для носителей SLCO1B1\*5 рекомендована половинная доза – 40 мг, а при гомозиготном носительстве – 20 мг, либо рекомендовано выбрать другой препарат. Для розувастатина генотип SLCO1B1\*5 также является фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Данный локус гена SLCO1B1 может модифицировать фармацевтический ответ и других групп препаратов [13].

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ BCRP

Белок – переносчик ABCG2 или BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) является транспортером, обеспечивающим выведение метаболитов в желчь. Полиморфный локус rs2231142 C/A (альтернативное название с.421C > A) приводит к снижению активности ABCG2 и является фактором нежелательных лекарственных реакций. Аллель 421A ассоциирован с более высокой концентрацией розувастатина и аторвастатина и не влияет на концентрацию правастатина [16]. Вариант А встречается в европейской популяции – 7,4–11,1%, в азиатской – 26,6–35,0%, что коррелирует с достоверно более частым развитием НЛР на фоне приема статинов у азиатов. Эти различия учтены в рекомендации FDA к розувастатину: для азиатов начальная доза составляет 5 мг, тогда как для европеоидов – 10 мг.

Носители ABCG2 rs2231142 C/A CC при назначении розувастатина: 1) могут иметь более низкие плазменные концентрации статина; 2) имеют меньшую вероятность достичь целевой уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами-носителями варианта AA AA: имеют более высокую концентрацию препарата, лучший терапевтический эффект, большую вероятность НЛР (рекомендованы минимальные терапевтические дозы).

*Аторвастатин, Флувастатин, Симвастатин.* Ассоциации выявлены только с концентрацией препарата, но не с его терапевтическим эффектом или риском НЛР.

**Заключение.** Таким образом, фармакогенетика предоставляет перспективные возможности для индивидуализации фармакотерапии статинами,

основанной на генотипе конкретного пациента. Выявление полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм печени CYP3A5, CYP2C9 и транспорт статинов в печень SLCO1B1, BCRP позволяет дифференцировано подойти к их назначению, выбирая статин, для которого прогнозируется

максимальный гиполипидемический эффект для данного пациента. Это позволит не только повысить эффективность статинов, но и избежать серьезных побочных эффектов, в первую очередь статин-индуцированной миопатии и токсического гепатита.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков П.Г. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России 2002; 2: 4–6.
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004; 154–168.
3. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18–27, 55–65.
4. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Рейхарт Д.В. Метаболизм лекарственных препаратов под ред. Академика РМН, проф Кукеса В.Г. Палея – М. 2001.
5. Малышев П.П. Мальмакова З.Ю. и др. Влияние полиморфизма генов цитохрома P450 и аполипотеина Е на терапевтическую эффективность статинов. Кардиология 8.2010. 69–75.
6. Петров В.И., Смуцева О.Н., Соловкина Ю.В. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного мышечного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(3): 247–50.
7. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва «МИА» 2004; 303 с.
8. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология под редакция академика РАМН, проф Кукеса В.Г. М.ГЕОТАР-МЕД. 2004.
9. Abe T., Kakyu M., Tokui T. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274 (24). – P. 17159–17163.
10. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2011; 12(1): 113–24.
11. Bertz R.J., Granneman G.R. use of in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 210–258.
12. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S. et al. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. Gene 1984. 29. 281–292.
13. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide // J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 48.
14. Kapur N.K., Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. Vasc Health Risk Manag. 2008; 4: 341–353.
15. Karjinen K., Takekoshi N. et al. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors; exploring the potential for genotype-based individualization of coronary diseasemanagement. Atherosclerosis 2004, 177(2). 219–234.
16. Kesitalo J.E., Zolk O., Fromm M.F., Kurkinen K.J. et al. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // Clin. Pharmacol. Ther. – 2009 – Vol. 86 (2). – P. 197–203.
17. Kircheiner J., Kudliez D., Meisel C., Bauer S., Meinke I., Brockmiller J. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (–) –3S,5R-fluvastatin and (+)3S/5R – fluvastatin in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther 2003; 74.
18. Kivisto K.T., Neimi M., Schaeffeler E. Et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics 2004; 14: 523–525.
19. Kuehl P., Zhang J., Lin Y. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nature Genet 2001; 27: 383–391.
20. Lin Y.S., Dowling A.L., Quigley S.D. et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. Mol Pharmacol 2002; 62: 162–172.
21. Link E., Parish S., Armitage J. et al., SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. The New England Journal of Medicine 2008; 359(8): 789–99.
22. Marzolini C., Tirona R.G., Kim R.B. Pharmacogenomics of the OATP and OAT families. Pharmacogenomics. 2004, 5(3). 273–282.
23. Molden E. Variability in cytochrome P450-mediated metabolism of cardiovascular drugs; clinical implications and practical attempts to avoid potential problems. Heart Drug 2004; 55–79.



24. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J., et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987; 6: 1–11.
25. Nebert D.W., Gonzalez F.J., P450 genes, structure, evolution and regulation. *Annu Rev Biochem* 1987. 56. 945–993.
26. Nebert D.W., Russel D.W. Clinical importance of cutochromes P450. *Lancet*. 2002; 360: 1155–1162.
27. Nelsen D.R. Cytochrome P450 Homepage. ([http://drnelson.utmem.edu/Cytochrome P450.html](http://drnelson.utmem.edu/Cytochrome_P450.html)).
28. Search Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359 (8). – P. 789–799.
29. Thompson J.F., Man M., Johnson K.J. et al. An association study of SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenetics J.* 2006; 6: 360–374.

## СИНДРОМ ВОЛЬФА – ПАРКИНСОНА – УАЙТА

*ЭРКАБОЕВ Ш.М.*

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### ВОЛЬФ – ПАРКИНСОН – УАЙТ СИНДРОМИ

*Эркабоев Ш.М.*

Мақолада Вольф – Паркинсон – Уайт синдромининг асосий этиологик факторлари, ривожланиш механизми, синфланиши ва клиник формалари, тахисий электрокардиографик мезонлари ва даволаш усуллари тақдим этилган.

**Калит сўзлар:** Вольф – Паркинсон – Уайт синдроми, атриовентрикуляр реципрок тахикардия, радиочастотали абляция.

### SUMMARY

#### WOLFF – PARKINSON – WHITE SYNDROME

*Erkaboev Sh.M.*

This review article presents data on the main etiological factors, pathogenesis, classification and clinical forms, electrocardiographic diagnostic criteria and methods for the treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome.

**Keywords:** Wolff – Parkinson – White syndrome, atrioventricular reciprocating tachycardia, radiofrequency ablation.

### РЕЗЮМЕ

#### СИНДРОМ ВОЛЬФА – ПАРКИНСОНА – УАЙТА

*Эркабоев Ш.М.*

В обзорной статье представлены данные об основных этиологических факторах, механизме развития, классификации и клинических формах, диагностические электрокардиографические критерии и способы лечения синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта.

**Ключевые слова:** синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, радиочастотная абляция.

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ; Wolff – Parkinson – White syndrome – WPW) – сочетание предвозбуждения желудочков сердца по дополнительному проводящему пути и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (ПАВРТ), возникающей в результате реализации механизма повторного входа (re-entry) электрического импульса [2; 10]. В отсутствие пароксизмальной тахикардии говорят о феномене WPW [14].

В популяции взрослых синдром WPW составляет около 0,15–0,3%, около 70% из них не имеют органических заболеваний сердца. Среди детей с заболеваниями сердца синдром WPW регистрируется в 0,3–1% [5; 12]. Феномен WPW встречается у 0,05–0,4% детей [6; 15].

Сотрудники Госпиталя Национального университета Тайваня изучили распространенность WPW среди лиц < 50 лет. Информация была получена из национальной базы данных госпиталя за 2000–

2010 годы. Обнаружено 6086 (61 % составили мужчины) пациентов, общая распространенность 0,36 на 1000 с пиком 0,61 на 1000 в возрасте от 20–24 лет. Риск смерти и внезапной смерти соответственно был 0,071 и 0,02 % пациента в год [19].

Наиболее часто при синдроме WPW встречается атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ). Как правило, 95 % реципрокных тахикардий происходит с участием дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС).

Атриовентрикулярная тахикардия по механизму re-entry подразделяется на ортодромную и антидромную АВРТ (рис. 1).

Во время ортодромной АВРТ импульсы проводятся антероградно по АВ узлу и специализированной проводящей системе из предсердий в желудочки, а ретроградно – из желудочков на предсердия по дополнительному предсердно-желудочковому соединению. Во время антидромной АВРТ импульсы идут в обратном направлении, с антероградным проведением из предсердий в желудочки через ДПЖС и ретроградным проведением через АВ узел или второе ДПЖС. Антидромная тахикардия составляет лишь 5–10 % [1; 2; 4; 7; 8; 16].

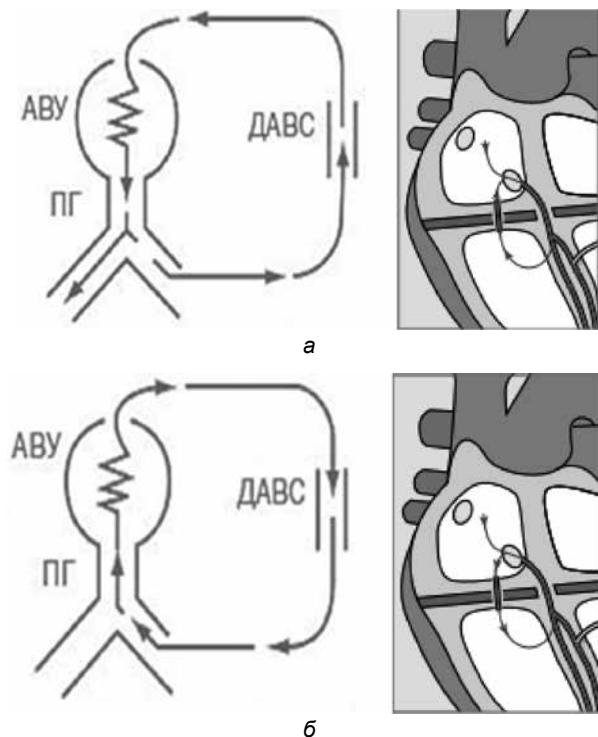


Рис. 1. Механизм ортодромной (а) и антидромной (б) АВРТ с участием дополнительных путей проведения.

Частота случаев внезапной смерти среди пациентов с манифестирующим синдромом WPW варьирует от 0,15 до 0,39%. К пациентам с повышенным риском внезапной аритмической смерти относятся больные, имеющие следующие критерии [1; 8]:

- короткие (менее 250 мс) интервалы R-R при фибрилляции предсердий;
- множественные дополнительные предсердно-желудочковые соединения;
- в анамнезе тахикардия с развернутой клинической картиной (гипотония, обморок, головокружение, одышка, холодный пот и т.д.);
- аномалия Эбштейна;
- короткий антероградный рефрактерный период ДПЖС (менее 270 мс).

По данным Шаройко М.В. [14] феномен и синдром WPW в своей основе имеют сложные патофизиологические механизмы – предсердно-желудочковый, внутрижелудочковый и межжелудочковый асинхронизмы сокращения, сопряженные со сниженной сократительной функцией миокарда и нарушением регуляторных механизмов. У пациентов с феноменом и синдромом WPW выявлены гиперсимпатикотония и угнетение блуждающего нерва, регистрируемых с использованием ВСП и методов нелинейной динамики. Вегетативные расстройства являются одним из проявлений синдрома WPW.

Клинически выделяются следующие формы синдрома WPW [8]:

- *манифестирующая* – постоянное наличие предвозбуждения желудочков ( $\Delta$  – волна, имеется у 0,15–0,2% общей популяции) на фоне синусового ритма в сочетании с пароксизмами АВРТ (ортодромной или антидромной) (рис. 2 а);
- *интермиттирующая* – переходящие признаки предвозбуждения желудочков дельта-волна на фоне синусового ритма в сочетании с АВРТ (рис. 2 б);
- *латентная* – предвозбуждение желудочков на фоне синусового ритма не определяется, появляется при проведении антероградной предсердной стимуляции. Сочетается с АВРТ;
- *скрытая* – способен проводить возбуждение только в ретроградном направлении от желудочков к предсердиям, соответственно признаки предвозбуждения желудочков на синусовом ритме не определяются. Верифицируется либо в момент стимуляции правого желудочка, либо в момент АВРТ (рис. 2 в).

Скрытые ретроградные ДПЖС могут быть двух типов: быстрые (часто встречаются) и медленные (редко встречаются). Быстрые дополнительные пути проведения (ДПП) являются основой пароксизмальных ортодромных АВ ге-entry тахикардий, при которых V–A интервал (R–P) < чем S R–R и так называемые медленные ДПП, являются основой непароксизмальных (постоянных, хронических) или непрерывно рецидивирующих ортодромных АВ ге-entry тахикардий (НАВРТ), при которых V–A интервал (R–P) > 1/2 R–R [13].

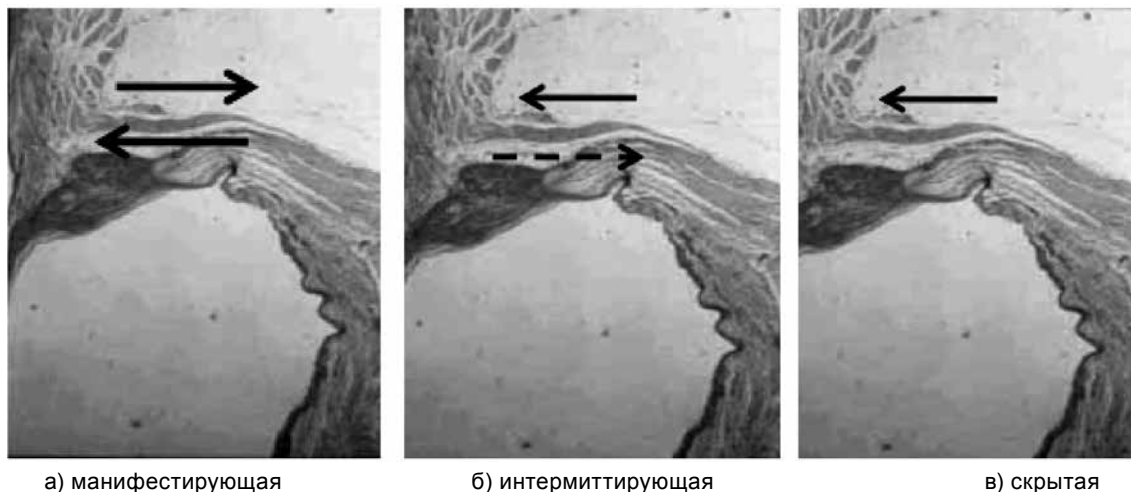
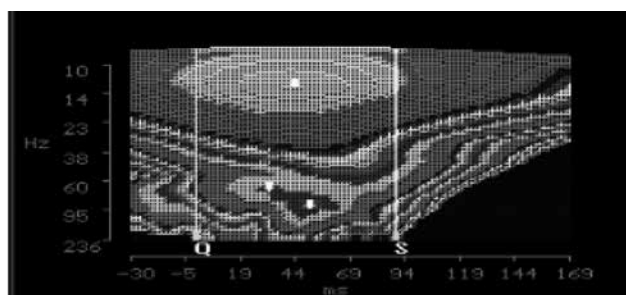
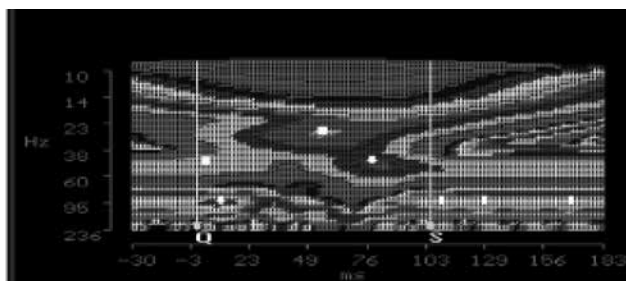


Рис. 2. Формы синдрома WPW [13].

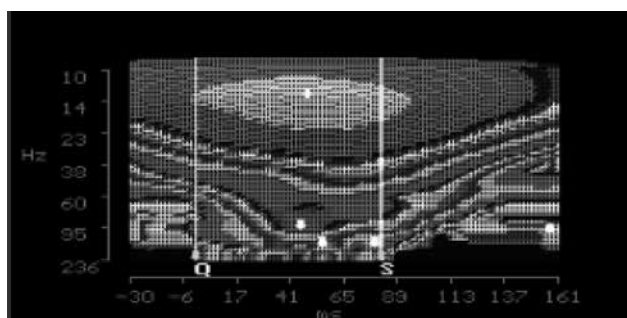
По данным Смирновой Т.С. [12] для манифестного синдрома WPW характерны три типа спектрально-временных карт (рис. 3).



I тип



II тип



III тип

Рис. 3. Типы спектрально-временных карт больных с манифестным синдромом WPW.

I тип – во второй трети комплекса QRS содержит комбинацию высокоамплитудных низкочастотных пиков, высокоамплитудных высокочастотных пиков и низкоамплитудных низкочастотных пиков.

II тип – в начальной трети комплекса QRS содержит низкоамплитудные высокочастотные пики или комбинацию низкоамплитудных высокочастотных пиков и низкоамплитудных среднечастотных пиков, или высокоамплитудных низкочастотных пиков.

III тип – в конечной трети комплекса QRS содержит низкоамплитудные высокочастотные пики. При этом высокоамплитудные низкочастотные пики всегда содержатся во второй трети комплекса QRS.

В 1999 г. F.G. Cosio была предложена анатомо-физиологическая классификация локализации дополнительных предсердно-желудочковых соединений при синдроме WPW с учетом анатомического расположения сердца в грудной клетке, в которой все ДАВС разделены на три группы: правосторонние, левосторонние и парасептальные (рис. 4) [9, 17, 18].

Аномальные пути распространения электрических импульсов могут быть способны к anterogradному (от предсердий к желудочкам), retrogradному (от желудочков к предсердиям) проведению или проведению в обоих направлениях. ДАВС, проводящие импульсы.

Новая классификация локализации ДПП не учитывает ДПП, соединяющие ушки предсердий с желудочками и является слишком широкой в отношении септальных локализаций. Имеются правый и левый септальные ДПП и аномальные тракты, отнесенные к коронарному синусу и его ветвям, таким как средняя вена сердца и «шея» дивертикула коронарного синуса. В верхней парасептальной локализации (SPS) следует дифференцировать перигисальный ДПП от гребешковых ДПП. ЛПК – левая передняя косая проекция; ППК – правая передняя косая проекция

<p>Правые ДАВС (локализация)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Верхняя</li> <li>Верхнепередняя</li> <li>Нижняя</li> </ul> <p>Левые ДАВС (локализация)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Верхняя</li> <li>Верхнепередняя</li> <li>Задняя</li> <li>Нижнезадняя</li> <li>Нижняя</li> </ul> <p>Септальные-парасептальные ДАВС (локализация)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Верхняя парасептальная</li> <li>Нижняя парасептальная</li> <li>Септальная</li> </ul>	
---	--

Рис. 4. Анатомо-физиологическая классификация локализации дополнительных предсердно-желудочковых соединений при синдроме WPW по F. Cosio (1999). В правой части рисунка представлено схематичное расположение трехстворчатого и митрального клапанов (вид со стороны желудочков) и их соотношение с областью локализации ДАВС.

Катетерное картирование и абляционные методы привели к появлению более полной топографической классификации ДПП в соответствии с рент-

генологическим расположением очагов абляции (рис. 5). Пирамидальное пространство содержит септальные и парасептальные ДПП.

	<p>Традиционная хирургическая номенклатура для локализации внедрений ДПП. Срез сердца в левой боковой позиции на 45°.</p>
	<p>Современная локализационная флюороскопическая номенклатура для локализации внедрений ДПП. Срез сердца в левой боковой позиции на 45°.</p>
	<p>Участок сердца в правой боковой позиции, показывающий треугольник Коха (пунктирная белая линия) и локализацию ДПП в передней парасептальной (SPS), правой септальной (RS) областях и в области средней вены сердца.</p>

Рис. 5. Локализация внедрений ДПП.



Диагностика основывается на комплексе клинико-лабораторно-инструментальных исследований, таких как электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография, чреспищеводное электрофизиологическое исследование, эндоэлектрофизиологическое исследование. Исследования направлены на подтверждение структурной патологии сердца. Важным является тщательный анализ ЭКГ [10].

Диагностическими электрокардиографическими критериями синдрома WPW являются:

- укороченный интервал PR (менее 120 мс);
- наличие дельта-волны, которая отражает ускоренное проведение импульса от предсердий к желудочку по дополнительным путям;
- сливной характер и уширение (более 1120–120 мс) комплекса QRS;
- дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS изменения сегмента ST и зубца T.

Существует несколько способов лечения синдрома WPW:

1. *Антиаритмическая терапия* – при постоянном приеме медикаментозных препаратов. Необходимо помнить, что ряд антиаритмических лекарственных средств может увеличивать рефрактерный период АВ-соединения и улучшать проведение импульсов через дополнительные проводящие пути (блокаторы медленных кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды), поэтому их применение при синдро-

ме WPW противопоказано. Следует отметить, что резистентность к антиаритмическим препаратам развивается у 56–70% пациентов с синдромом WPW в течение 1–5 лет после начала терапии [2; 11].

2. *Электрофизиологические методы:*

- кардиоверсия (синхронизированная с ЭКГ наружная дефибрилляция) – применяется при гемодинамически значимой симптоматике на фоне АВРТ (синкопэ, пресинкопэ, стенокардия, гипотензия, нарастание признаков сердечной недостаточности);
- катетерная абляция дополнительного пути проведения.

В настоящее время методом выбора в профилактике рецидивов тахикардии у пациентов с WPW является радиочастотная катетерная абляция (РЧА). На сегодняшний день существуют новые, высокоэффективные абляционные электроды (управляемые, с температурным контролем, с охлаждением кончика, присасывающиеся, с активной фиксацией, навигационные и т.д.), что дает возможность резко улучшить результаты катетерного лечения и уменьшить зону возможной абляции [2; 3].

В большинстве случаев первичная эффективность РЧА при синдроме WPW составляет 95%. Повторные сессии РЧА, как правило, позволяют достигнуть показателей абсолютной эффективности при лечении этого заболевания [2].

**Показания к РЧА дополнительных путей у больных синдромом WPW (ВНОА, 2005)**

<b>Класс I</b> (абсолютные показания)	1. Пациенты с симптоматической АВРТ, устойчивой к антиаритмическим препаратам, при непереносимости лекарственных препаратов. 2. Пациенты с ФП (или другой предсердной тахикардией) и быстрым желудочковым ответом, связанным с антероградным проведением импульса по дополнительному атриовентрикулярному соединению, если тахикардия устойчива к действию антиаритмических препаратов, а также при непереносимости препаратов пациентом или его нежелании продолжать длительную антиаритмическую терапию.
<b>Класс II</b> (относительные показания)	1. Пациентам с АВРТ или ФП с высокой частотой сокращений желудочков, верифицированной в ходе проведения ЭФИ. 2. В отсутствие симптомов пациентам с предвозбуждением желудочков, если их профессиональная деятельность, страховые возможности, душевный комфорт или интересы общественной безопасности будут нарушены в результате возникновения спонтанных тахикардий. 3. Пациентам с указаниями в анамнезе на ФП и признаками предвозбуждения на поверхностной ЭКГ. 4. Пациентам с признаками предвозбуждения и семейным анамнезом внезапной сердечной смерти.
<b>Класс III</b> (РЧА не показана)	1. Пациентам, у которых аритмии, связанные с проведением по ДАВС, эффективно контролируются проводимой ААТ, легко переносятся, или пациент предпочитает медикаментозную терапию проведению РЧА.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. – М.: Медпрактика – М., 2005. – 227 с.
2. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., Шаваров А.А., Волошко С.В. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 84–94.
3. Батуркин Л.Ю. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта: диагностика и нефармакологическое лечение // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 11–16.
4. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Иваницкий А.В. Функциональная диагностика в кардиологии. – М., 2005. – Т.2. – 427 с.
5. Бокерия Л.А., Меликулов А.Х. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта//Анналы аритмологии. – 2008. –№2. – С. 5–19.
6. Кручина Т.К., Егоров Д.Ф., Татарский Б.А. Феномен и синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта у детей: клинико-электрофизиологические различия // Вестник аритмологии. – 2011. – №66. – С. 13–18.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, – 2004. 672 с.
8. Морозов И.А., Фурман Н.В., Раковская И.М., Олейник Г.С., Коробков Е.А. Пароксизмальные атриовентрикулярные реципрокные тахикардии: эпидемиология, клиническая картина, диагностика, лечение (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т.8, №1. – С. 72–80.
9. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Паршин С.А. Синдром и феномен Вольфа – Паркинсона – Уайта у детей (обзор литературы) // Здоровье ребенка. – 2013. – №2 (45). – С. 15–19.
10. Сайфутдинов Р.Г., Пак Э.В., Гилязова А.Р. и др. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта в практике кардиолога (демонстрация клинического случая)//Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3, вып. 3. – С. 68–73.
11. Сатанова А. Современные методы лечения синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта. Распространенность синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта в городе Алматы // Успехи современного естествознания. – 2013. – №9. – С. 64–66.
12. Смирнова Т.С. Критерии эффективности применения радиочастотной абляции в лечении суправентрикулярных пароксизмальных тахикардий: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2009. – 28с.
13. Туров А.Н. – Лекции по аритмиям. Новосибирск, 2011. – 48 с.
14. Шаройко М.В. Электрофизиологические особенности ускорения атриовентрикулярного проведения при феномене и синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW): автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2013. – 25 с.
15. Школьникова М.А., Миклашевич И.М., Калинина Л.А. Нормативные параметры ЭКГ у детей и подростков. – М.: Ассоциация детских кардиологов России, 2010. – 232 с.
16. Яшин С.М., Бутаев Т.Д. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. – СПб., 2009. – 88 с.
17. Cosío F., Anderson R., Becker A. et al. Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiological mapping. A Consensus Statement from the Cardiac Nomenclature Study Group, Working Group of Arrhythmias, European Society of Cardiology, and the Task Force on Cardiac Nomenclature from NASPE. North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur Heart J. – 1999 Vol. 15. – P. 1068–1075.
18. Cosío F., Anderson R., Kuck K. et al. Living anatomy of the atrioventricular junctions. A guide to electrophysiological mapping. A Consensus Statement from the Cardiac Nomenclature Study Group, Working Group of Arrhythmias, European Society of Cardiology, and the Task Force on Cardiac Nomenclature from NASPE// Circulation. – 1999 Vol. 5. – P. 31–37.
19. Lu C., Wu M., Chen H. et al. Epidemiological profile of Wolff – Parkinson – White syndrome in a general population younger than 50 years of age in an era of radiofrequency catheter ablation//Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 174(3). – P. 530–534.



## ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ТРЕХСТВОРЧАТЫХ КЛАПАНОВ У БОЛЬНОГО АНОМАЛИЕЙ ЭПШТЕЙНА

*ДАДАБАЕВА Н.А., ШАЛАЕВА Е.В., ХАЛМУХАМЕДОВ Б.Т.*

*Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент. Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

**ЭПШТЕЙН АНОМАЛИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРДА УЧ ТАБАҚАЛИ КЛАПАН ИНФЕКЦИОН ЭНДОКАРДИТИ**  
*Дадабаева Н.А., Шалаева Е.В., Халмухамедов Б.Т.*

Резюме. Ушбу мақолада жуда кам учровчи туғма юрак нуқсони – Эпштейн аномалияси бўлмачалараро тўсиқ нуқсони билан қўшилиб келиши билан беморнинг касаллик тарихи кўрсатилган. Бемор ушбу туғма юрак нуқсони билан 26 ёшгача яшаб келган ва уч табақали қопқоқ инфекцион эндокардити билан шифохонага келган.

**Калит сўзлар:** туғма юрак нуқсони, инфекцион эндокардит, Эпштейн аномалияси, бўлмачалараро тўсиқ нуқсони, сурункали юрак етишмовчилиги.

### SUMMARY

**INFECTIVE ENDOCARDITIS TRICUSPID VALVE IN A PATIENT WITH EPSTEIN'S ANOMALY**

*Dadabaeva N.A., Shalaeva E.V., Halmuhamedov B.T.*

Presented the history of the disease is very rare congenital heart defect – Epstein's anomaly with atrial septal defect. The patient with the congenital heart disease lived to be 26 years old and enrolled in connection with infective endocarditis tricuspid valves.

**Keywords:** Congenital heart disease, infective endocarditis, Epstein anomaly, atrial septal defect, chronic heart failure.

### РЕЗЮМЕ

**ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ТРЕХСТВОРЧАТЫХ КЛАПАНОВ У БОЛЬНОГО АНОМАЛИЕЙ ЭПШТЕЙНА**

*Дадабаева Н.А., Шалаева Е.В., Халмухамедов Б.Т.*

Представлена история болезни очень редко встречающегося врожденного порока сердца (ВПС) – аномалия Эпштейна, сочетающегося с дефектом межпредсердной перегородки. Больной по данным ВПС дожил до 26 лет и поступил в связи с инфекционным эндокардитом трехстворчатых клапанов.

**Ключевые слова:** Врожденный порок сердца, инфекционный эндокардит, аномалия Эпштейна, дефект межпредсердной перегородки, хроническая сердечная недостаточность.

Аномалия Эпштейна относится к редчайшим врожденным порокам сердца. В 1866 г. впервые ее описал патологоанатом Эпштейн. По статистике среди 20000 новорожденных с врожденными пороками встречается только 1 случай. Исключительно плохой прогноз у детей в возрасте до 3-х дней. Несколько другая ситуация у детей, которые прожили с болезнью первые 3–6 месяцев. Двухлетняя выживаемость у 70% больных детей, и только 50% доживают до 13 лет [1, 3].

Причина заболевания – смещение трехстворчатого клапана (ТК) в правый желудочек. Прояв-

ляется аномальным правым атриовентрикулярным отверстием, сопровождается тяжелой трехстворчатой регургитацией, а в некоторых случаях и стенозом правого атриовентрикулярного отверстия [2, 3].

Аномалия Эпштейна может сочетаться с другими врожденными пороками и аномалиями сердца, синдромом WPW и сопровождаться перикардитом.

**Симптомы заболевания:** правожелудочковая недостаточность, одышка, цианоз, утомляемость. Начальное проявление болезни – наджелудочковая тахикардия, которая встречается в 25% слу-

чаев. На электрокардиографии можно увидеть признаки увеличения правого предсердия (удлиненный интервал PQ и высокоамплитудный зубец P, который превышает амплитуду QRS в правых грудных отведениях), смещение электрической оси вправо, синдром WPW (дельта-волна), различные нарушения ритма и проводимости [3].

Но у многих больных физикально очень сложно распознать порок, хотя современная хирургическая коррекция (имплантация протеза, клапансохраняющая операция) вполне смогли бы увеличить их продолжительность жизни. В связи с недостаточной информированностью практикующих врачей и трудностью диагностики данный клинический случай представляет практический интерес.

**Больной Қобиллов Ўлмас**, 1987 г.р., 26 лет. История болезни № 11078, поступил в 1-кардиологическое отделение 1-клиники ТМА 14.09.2013 г. с жалобами на одышку в покое и при малейшей физической нагрузке, боли в области сердца постоянного характера, перебои, приступы сердцебиения, боли в правом подреберье, отеки на ногах, общую слабость.

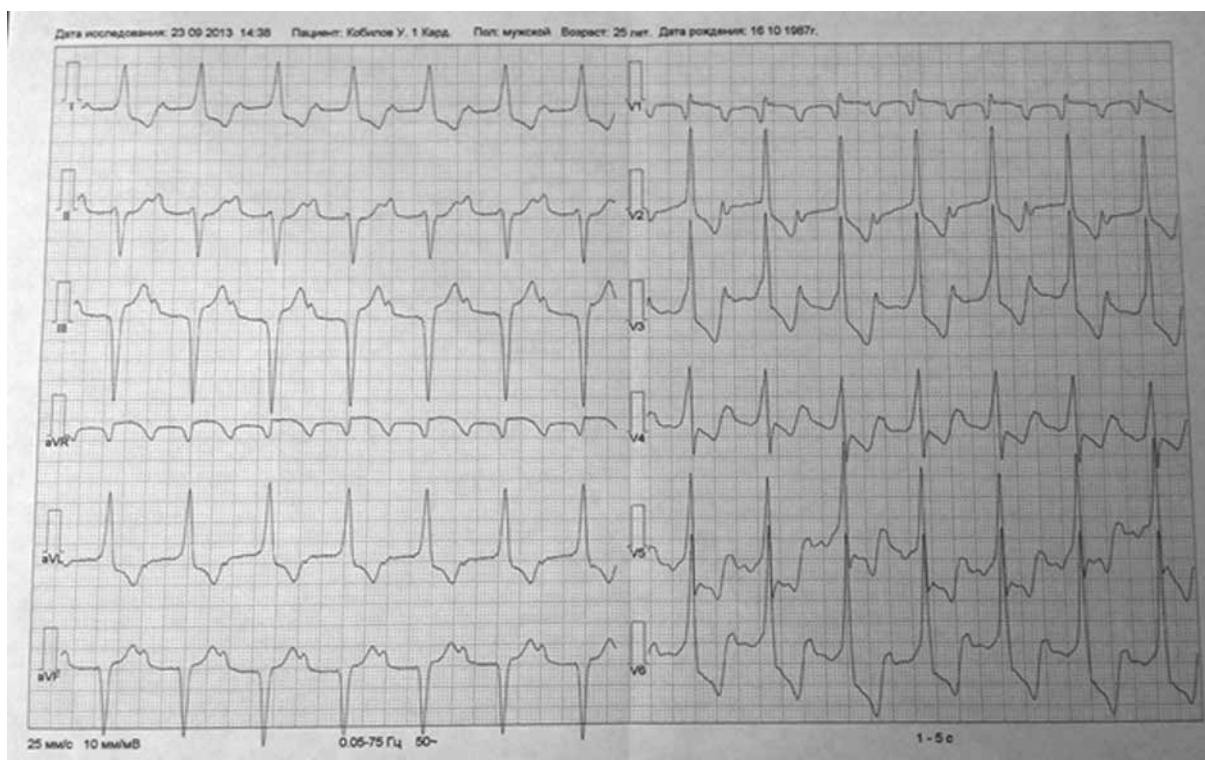
**Anamnesis morbi:** Считает себя больным с марта 2012 г., когда появилась одышка. Вышеуказанные жалобы беспокоят в течение месяца. Обращался за медицинской помощью в Республиканский специализированный центр экстренной медицинской помощи, где был поставлен диагноз: Кардит. Аномалия Эпштейна под вопросом. ХСН II Б. Правосторонний гидроторакс. После проведен-

ного лечения больной отмечал незначительное улучшение.

**Status praesens:** состояние тяжелое, сознание ясное. Телосложение астеническое. Питание пониженное. Холодный акроцианоз. Пульсирующие набухшие шейные вены особенно справа. Плотные отеки на ногах до уровня голеней. Отеки в области поясницы. Слева спереди выбухает грудная клетка – «сердечный горбик». Частота дыхания 25 в мин. Аускультативно в легких ослабленное везикулярное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах. Границы относительной сердечной тупости – справа на 2 см кнаружи от *lin. parasternalis dextra*; сверху – в 3 ребро по *lin. parasternalis sinistra*, слева – 6 м/р по *lin. axillaris anterior*. Тоны сердца глухие, систолический шум у основания грудины, ритм перепела. ЧСС – 92 уд/мин., аритмия. Артериальное давление (АД) – 70/40 мм рт.ст. Живот мягкий, болезненный при пальпации в области правого подреберья. Печень по Курлову 16–15–13 см, выступает из-под края реберной дуги на 5 см, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание редкое, безболезненное. Температура субфебрильная.

**Лабораторно-инструментальные методы исследования:**

**Общий анализ крови:** гемоглобин – 94 г/л, эритроциты –  $3,2 \cdot 10^{12}/л$ , цветной показатель – 0,9, лейкоциты –  $10,0 \cdot 10^9/л$ , сегментоядерные – 68%, лимфоциты – 30%, моноциты – 2% СОЭ – 20 мм/ч. ВСК – 3'25"–4'15".





**Общий анализ мочи:** количество – 30 мл, цвет светло-желтый, белок – 0,066 промили, лейкоциты – 7–8, эритроциты – 1–0, цилиндры – 1–2 в поле зрения.

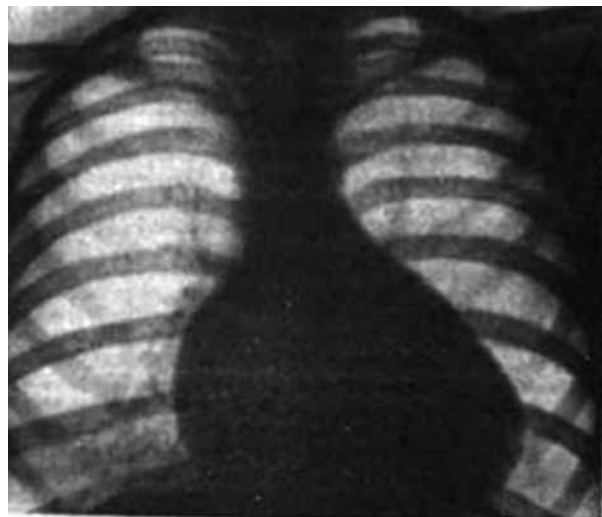
**Биохимический анализ крови:** АЛТ – 0,4 ммоль/л; АСТ – 0,2 ммоль/л; общий билирубин – 26,0 ммоль/л; мочевина – 8 ммоль/л; креатинин – 0,07 ммоль/л; общий белок – 51,7 г/л. Сахар крови: 4,0 ммоль/л. Общий холестерин – 4,5 ммоль/л.

**Коагулограмма:** гематокрит – 56%, фибриноген – 353 мг%, тромботест – V ст. толерантность плазмы к гепарину 4\*25", эталонный тест отрицательный.

**ЭКГ:** Ритм узловой. ЧСС – 88 уд в мин., ЭОС отклонена влево. Гипертрофия левого и право-

го предсердий. Гипертрофия левого желудочка с перегрузкой. Полная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Ишемия задней стенки левого желудочка.

**ЭхоКС (16.09.2013 г.)** – КДР – 4,4; КСР – 2,6; ФВ – 60%. ПЖ – 2,4–3,0 см. **Правое предсердие** 8,5–7,8 см, ЛП 4,3 см. Дефект межпредсердной перегородки 4 мм. Митральный клапан без видимых изменений. Трикуспидальный клапан с неровными контурами, смещен в полость правого желудочка. Мелкие вегетации на трикуспидальном клапане (передней створке), регургитация III степени, Аортальный клапан без видимых изменений. Легочная артерия – 2,5 см.



**Рентген грудной клетки.** Легочный рисунок усилен, деформирован. Корни легких уплотнены. Средостение не смещено. Сердце увеличено. Выражена дуга правого предсердия и левого желудочка. Синусы свободны. Вывод: Рентген-картина хронического бронхита. Кардиомегалия.

**На основании вышеизложенного был выставлен следующий клинический диагноз:**

**Основной:** Вторичный инфекционный эндокардит 1 стадии (инфекционно-токсическая).

**Фон:** Врожденный порок сердца. Аномалия Эпштейна. Дефект межпредсердной перегородки.

**Сопутствующий:** Анемия 1 степени. Хронический бронхит.

**Осложнение:** ХСН IIБ стадии. ФК III по NYHA. Узловой ритм. Полная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

**Полученное лечение:** Преднизолон – 5 мг 2 т 1 р/д.; Биспролол – 2,5 мг 1 т 1 р/д.; Фуросемид – 40 мг 1 т 1 р/д.; Ацетилсалициловая кислота – 500 по 1/4 т 1 р/д.; Лизиноприл – 5 мг 1/4 т 1 р/д.; Панангин – 10 мл в/в капельно; Лайботен – 2,0 в/в кап.; Фуросемид – 1% – 4 мл в/в стр.; Гепарин – 5000 ЕД 4 р/д п/к.; Кокарбоксилаза 100

мг разведенная на натрий хлориде 0,9%–10,0 в/в стр.; Аскорбиновая кислота – 1%– 6 мл в/в стр.; Левофлоксацин – 500 мг – 100,0 мл в/в кап.; Гентомицин – 80 мг по 2 мл в/м 3 р/д.

После проведенного лечения состояние больного улучшилось. На **эхокардиографии перед выпиской:** Вегетации на створках ТК не визуализируются. Остальные параметры те же.

**Обсуждение.** Мы привели историю болезни больного аномалией Эпштейна, относительно редко встречающегося ВПС, с которым обычно не доживают до взрослого возраста и который трудно диагностируется. Данный порок из-за редкости не описан даже в монографиях В.Х. Василенко, С.Б. Фельдмана, Э.В. Могилевского, Имре Литтман и Рене Фоно. Кроме того, данная аномалия у нашего больного сочеталась еще и с другим ВПС – дефект межпредсердной перегородки. Больной долгое время был работоспособным (работал пекарем), пока не присоединился инфекционный эндокардит. Разноречивые сообщения о встречаемости инфекционного эндокардита при ВПС (от 1 до 50%) не позволяет установить среднюю частоту этого осложнения. Так как гемодинамика при данном пороке была нарушена



через правое атриовентрикулярное отверстие и имелось органическое поражение трехстворчатых клапанов, то и вегетации расположились на них, хотя чаще они выявляются на аортальных [4]. Проведенная комбинированная антибактери-

альная терапия препаратами широкого спектра действия в сочетании с противовоспалительной и симптоматической имела положительный эффект, и больной был направлен к кардиохирургам для коррекции ВПС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. В 4 т. – М.: Рид Элсивер, 2010. – Том 4: 56–57 с.
2. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Элисдейр Райдинг; пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 280 с.
3. Bankl H. Congenital Malformations of the Heart and Great Vessels. Urban & Schwarzenberg. Baltimore – Munich, 1997. – 151–155 p.
4. Демин А.А., Демин Ал.А. Бактериальные эндокардиты. – Медицина. 1978. 28–29 с.



## ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистон*

### РЕЗЮМЕ

#### СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ТИЗИМИНИНГ БИРЛАМЧИ БЎҒИНИДА ГИПЕРТОНИЯ ХАСТАЛИГИНИ ТАШ- ХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

**Хамидуллаева Г.А.**

Мақола соғлиқни сақлаш тизимининг бирламчи бўғинида гипертония хасталигини (ГХ) замонавий халқаро тавсиялар асосида ташхислаш ва даволашга бағишланган. Мақолада кўпмарказли клиник тадқиқотлар назаридан ГХ муаммосига юрак қон-томир асоратлари ва ўлим хавфи омили сифатида урғу берилган, поликлиник шароитда бажариладиган беморларни кундалик текширувларининг аҳамиятига, ГХли беморларни хавф-стратификациясини баҳолаш заруриятига ва артериал гипертония назоратига эътибор қаратилган. Замонавий тавсиялар асосида артериал босимнинг мақсадли даражасига эришиш, антигипертензив терапия режалари и хавф-стратификацияси асосида ташхис қўйиш намуналари келтирилган.

### SUMMARY

#### OPTIMIZE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF HYPERTENSIVE DISEASE ON FIRST LEVEL CARE OF PUBLIC HEALTH

**Khamidullaeva G.A.**

The article dedicated to optimize diagnostics and treatment of hypertensive disease on first level care of public health according to modern international guidelines on hypertension. Article concerns problems of hypertension disease, on results of multicenter clinic trials as risk factor of cardiovascular mortality and morbidity. Arguments on routine methods of examination of ambulatory level, needs a risk stratification and control of arterial hypertension according to modern recommendations goal blood pressure levels, treatment regimens and diagnosis method is defined.

### РЕЗЮМЕ

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА УРОВНЕ ПЕРВИЧ- НОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Хамидуллаева Г.А.**

Статья посвящена оптимизации работы первичного звена здравоохранения в выявлении, диагностике и лечении гипертонической болезни (ГБ) в свете новых рекомендаций международных обществ по гипертонии. В статье делается акцент на проблему ГБ в разрезе многоцентровых клинических исследований – как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, приводятся аргументы эффективности рутинных методов исследования, осуществляемых на поликлиническом уровне, необходимости проведения стратификации риска и контролирования артериальной гипертензии. На основании современных рекомендаций указаны целевые уровни артериального давления, режимы терапии и примеры постановки диагноза больным ГБ с учетом риск-стратификации.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – хроническое возраст-зависимое заболевание, поражающее органы-мишени – сердце, сосуды, головной мозг, почки и приводящая к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) – мозговому ин-

сульту (МИ), инфаркту миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, нефропатии, которая проявляется артериальной гипертензией (АГ) – повышением артериального давления (АД). В развитии заболевания в равной степени играют роль фак-

торы окружающей среды и наследственная предрасположенность к заболеванию. При отсутствии конкретных этиологических факторов, т.е. эссенциальности заболевания, в основе ГБ лежит дисбаланс нейрогуморальных систем с активацией прессорных агентов симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем, и снижение активности депрессорных, вазодилатирующих агентов системы эндотелия, каллекреин-кининовой системы, простагландинов и натрийуретических пептидов.

Несмотря на такую сложность трактовки понятия и патогенеза гипертонической болезни, диагноз заболевания ставится при повышении систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) выше принятых международными рекомендациями классификации уровня АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. Измерение АД, введенное в клиническую практику Коротковым Н.С. в 1905 г., не претерпело изменений в течение последних 110 лет. В настоящее время приобрести аппарат для измерения АД (тонометры) можно в любой аптеке, можно измерить АД на дому, в медпункте и на приеме у врача. При этом выявление заболевания, контроль уровня АД на рекомендуемых целевых значениях для снижения ССО оставляет желать лучшего не только в нашей стране, но и по данным Европейского общества гипертонии и кардиологии (ESH/ESC) и во многих развитых странах мира.

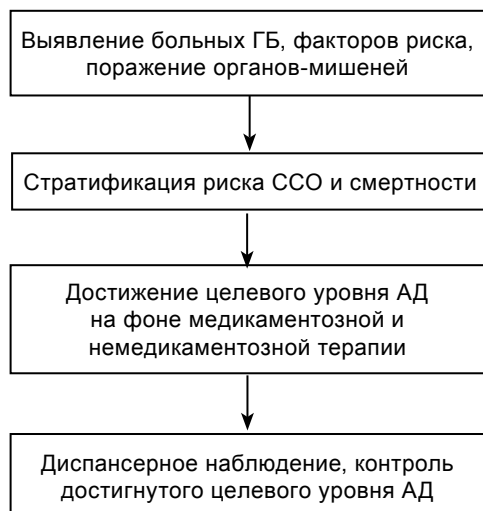
Еще одной немаловажной особенностью ГБ является ее широкая распространенность, которая приобретает характер неинфекционной пандемии. С учетом наличия наследственной предрасположенности, т.е. наследования генов-кандидатов, участвующих в патогенезе ГБ у 30–50% населения [1], для реализации патогенетической значимости которых, несомненно, нужно воздействие факторов риска – возраст, дислипидемия, курение, малоподвижный образ жизни, ожирение, злоупотребление алкоголем, повышенное потребление поваренной соли, то увеличение распространенности ГБ вполне ожидаемо. Кроме того, распространенность заболевания растет с возрастом, если в третьей и четвертой возрастной декаде ГБ превалирует у мужчин, составляя 21,2 и 32,6% против женщин – 9,9 и 23,3%, то после 60 лет шансы выравниваются и увеличиваются в 2 раза, составляя 60,3% для мужчин и 61,3% для женщин. А среди взрослого населения старше 70 лет выявляемость ГБ составляет 71,2% среди мужчин и 80,3% среди женщин [2]. И стоит учесть, сам вклад повышения АД в структуру смертности, начиная с оптимального уровня АД 115/75 мм рт.ст. риск сердечно-сосудистой смертности удваивается на каждый подъем САД и ДАД на 20/10 мм рт.ст., увеличиваясь четырехкратно при АД 155/95 мм рт.ст. и восьмикратно при АД 175/105 мм рт.ст. [3].

Таким образом, ГБ является глобальной медико-социальной проблемой, в решение которой, должны участвовать не только медицинские струк-

туры, проблема должна решаться на государственном уровне. В этой связи следует отметить стратегию профилактики и контроля неинфекционных заболеваний, принятой в Республике Узбекистан, рассчитанной на 2014–2020 гг. В частности, в данной стратегии освещены мероприятия по профилактике АГ, ограничения употребления поваренной соли, алкогольных и табачных изделий. В рамках данной стратегии в ноябре 2014 г. издан приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №422 «Об оптимизации диагностики и лечения больных (лиц), страдающих артериальной гипертензией», обобщающий современные стандарты диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных ГБ, начиная с уровня первичного звена здравоохранения.

Исследование Prospective Studies Collaboration [3] показало, что снижение систолического АД на 2 мм рт.ст. снижает риск смерти от ишемической болезни сердца на 7% и снижение риска смерти от инсульта на 10%. Значит, для профилактики сердечно-сосудистой смертности следует контролировать АД, достигая целевого уровня АД  $< 140/90$  мм рт.ст., установленного в ряде рекомендаций последних лет (Международного общества гипертонии ISH, 2013; Американского общества гипертонии AHA, 2013; Европейского общества гипертонии ESH, 2013) как для больных с неосложненной гипертензией, так и при осложненных состояниях (ИМ, МИ, сахарный диабет, нефропатия) [4], при этом у больных ГБ и сахарным диабетом диастолическое АД следует снижать до уровня 80–85 мм рт.ст. [5]. Это отнюдь не легкая, но выполнимая задача, если учесть, что в нашей стране контроль АД в группе больных в возрасте 40–50 лет составил 5%, а в старшей возрастной группе 18% [6]. По данным исследования HSE [5], проведенного в Англии, в течение 17 лет удалось в три раза увеличить число больных с контролируемой АГ (с 11 до 37%). Основываясь на положения приказа МЗ РУз №422 [7], хотелось обратить внимание читателей на несложный алгоритм, который должен быть введен в повседневную деятельность врачей общей практики семейных поликлиник (СП) и сельских врачебных пунктов (СВП), как основного первичного звена, участвующего в оздоровлении населения. Ниже приводятся этапы ведения больных ГБ.

Для повышения эффективности выявления больных ГБ в приложении к приказу МЗ №422 отмечено, что каждому взрослому человеку, обратившемуся в СП или СВП, необходимо измерить АД семейным врачом или в доврачебном кабинете средним медицинским персоналом. Кроме того, патронажными медицинскими сестрами в целях раннего выявления заболевания, один раз в год должно измеряться АД среди взрослого населения прикрепленного участка. У больных ГБ, АД измеряется один раз в месяц семейным врачом или патронажной медицинской сестрой на дому.



Выявление факторов риска и поражения органов-мишеней при ГБ должно проводиться на уровне первичного звена с использованием рутинных методов исследования – опрос, измерение АД, измерение массы тела, охвата талии, электрокардиограмма, определение общего анализа крови и мочи, определение уровня глюкозы крови, общего холестерина, креатинина сыворотки крови. Вышеуказанные методы исследования выполнимы как в городских СП, так и в отдаленных СВП. Как утверждают эксперты ESH/ESC, применение сложных диагностических методов (эхокардиография, определение жесткости артерий, суточное мониторирование АД, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) должно осуществляться после первично проведенной риск-стратификации больных ГБ для уточнения степени поражения органов-мишеней или выявления вторичной АГ.

Особо следует подчеркнуть диагностическую значимость рутинных методов обследования пациентов ГБ. Опрос позволяет выявить ряд ключевых моментов – длительность ГБ, наследственную

предрасположенность, перенесенные в анамнезе ССО, вредные привычки, наличие сопутствующих заболеваний, применение препаратов для лечения других заболеваний, которые могут способствовать повышению АД, заподозрить вторичную АГ. Осмотр больных – выявление ожирения, признаков возможных причин повышения АД (синдром Кушинга, тиреотоксикоз), отеочного синдрома при поражении почек и сердечной недостаточности, патологическую сосудистую пульсацию и т.д. Измерение АД на обеих руках в положении сидя и стоя для установления степени АГ, определение пульсового АД, подсчет пульса и частоты сердечных сокращений для исключения нарушений ритма сердца, аускультация сердца с выявлением патологических сердечных тонов и шумов. Электрокардиография (ЭКГ) дает возможность не только диагностировать нарушения коронарного кровотока и аритмии сердца, но и поражения сердца при ГБ – гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). В рекомендациях ESH/ESC от 2013 г. ЭКГ высоко оценена как доступный, воспроизводимый метод определения сердечно-сосудистого предиктора с высоким соотношением «стоимость – эффективность». Определение сахара и липидного спектра дают возможность выявления факторов риска гликемии натощак, установления диагноза сахарного диабета, дислипидемии. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ), характеризующая нарушение почечной функции, определяется с использованием формул MDRD, Кокрофта–Гаулта или СКД-EPI и по своей доступности, ценности сердечно-сосудистого предиктора, воспроизводимости и соотношению «стоимость – эффективность» приравнивается к ЭКГ. Для расчета СКФ нужно знать возраст, пол, расу и уровень креатинина сыворотки, формулы расчета можно скачать из интернета [8]. Ниже приведены факторы, помимо офисного АД, влияющие на прогноз и используемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска [5].

Факторы риска
Мужской пол
Возраст (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин)
Курение
Дислипидемия:
Общий холестерин >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов низкой плотности >3,0 ммоль/л (115 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов высокой плотности: <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у мужчин, <1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин и/или
Триглицериды >1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе
Ожирение [ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> ]
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥102 см у муж., ≥88 см у жен.) (для лиц европейской расы)

Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у муж., <65 лет у жен.)
<b>Бессимптомное поражение органов-мишеней</b>
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) $\geq 60$ мм рт.ст.
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона $>3,5$ мВ, RaVL $>1,1$ мВ; индекс Корнелла $>244$ мВ x мсек) или
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс МЛЖ: $>115$ г/м <sup>2</sup> у мужчин, $95$ г/м <sup>2</sup> у женщин (ППТ)] <sup>a</sup>
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $>0,9$ мм) или бляшка
Скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны $>10$ м/сек
Лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$
ХБП с рСКФ $30-60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ППТ)
Микроальбуминурия ( $30-300$ мг в сутки) или соотношение альбумина к креатинину ( $3,4-34$ мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
<b>Сахарный диабет</b>
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд
HbA1c $>7\%$ (53 ммоль/моль) и/или
Глюкоза плазмы после нагрузки $>11,0$ ммоль/л (198 мг/дл)
<b>Уже имеющиеся сердечно-сосудистые или почечные заболевания</b>
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ
Сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность с сохранной фракцией выброса
Клинически манифестное поражение периферических артерий
ХБП с рСКФ $<30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (ППТ); протеинурия ( $>300$ мг в сутки)
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва

Согласно стратификации риска больных ГБ, лица с высоким и очень высоким риском диагностируются:

- при 3-й степени АГ, САД  $\geq 180$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст.;
- при высоком пульсовом АД или САД  $>160$  мм рт. ст. при низком ДАД ( $<70$  мм рт. ст.);
- при сахарном диабете и метаболическом синдроме;
- при наличии более 3-х факторов риска;
- при субклиническом поражении органов-мишеней;
- при установленных сердечно-сосудистых заболеваниях или заболеваниях почек.

Таким образом, на уровне первичного звена здравоохранения необходимо проведение риск-стратификации больных ГБ, на основе которой осуществляется выбор терапии, и после этого больные с высоким и очень высоким риском ССО направляются на дальнейшее обследование и консультацию кардиолога в районные и областные территориальные медицинские учреждения.

Для достижения целевого уровня АД, при котором минимизируются поражения органов-мишеней и ССО, разработаны режимы монотерапии – применение одного препарата из основной группы антигипертензивных препаратов (диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-блокаторы, антагонисты кальция) и комбиниро-

ванной терапии двух и более препаратов разных групп. Каждый режим терапии не зависимо от риска ССО проводится на фоне немедикаментозной коррекции факторов риска, изменением образа жизни [6]. Но для выбора оптимального режима терапии для конкретного больного согласно международным рекомендациям, необходимо проводить стратификацию риска ССО каждого больного, комбинировать немедикаментозные подходы коррекции АД с медикаментозным лечением, проводить диспансерное наблюдение с применением домашнего мониторинга АД. Самостоятельные измерения АД на дому (домашнее мониторирование АД) больным и членами семьи и регистрация измерений налаживает обратную связь между врачом и больным, позволяет диагностировать возможную гипертонию белого халата или маскированную гипертонию, контролировать эффективность терапии, повышает мотивированность больного и приверженность терапии. Кроме того, домашнее АД больше коррелирует с изменениями со стороны органов-мишеней, нежели офисные цифры АД. Рекомендуется измерять АД в домашних условиях не менее 7 дней 2 раза в день – утром и вечером. Анализ проводится по усредненным показателям АД в течение 6 дней (1-й день не включается в анализ) отдельно для дневных и вечерних показателей АД [5, 9]. Домашний контроль АД важен при титровании доз препаратов, при изменении режима терапии и



оценки антигипертензивной эффективности препаратов.

ГБ в основном амбулаторное заболевание, необходимость госпитализации больных ГБ возникает при кризовом течении, обострении ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек у больных ГБ, при тяжелых резистентных к лечению формах АГ. Больные ГБ низкого и среднего риска наблюдаются в СП и СВП врачами общей практики. Больные ГБ высокого и очень высокого риска обязательно должны быть осмотрены кардиологом и невропатологом. Совместное наблюдение врача общей практики, кардиолога и невропатолога требуется в случаях:

- Тяжелого течения ГБ с гипертонической энцефалопатией II–III степени.
- Острого нарушения мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака) вне зависимости от стадии ГБ и степени АГ.
- В случаях высокого риска развития кардиоэмболического инсульта.
- ГБ III стадии ассоциированная с ИБС, стенокардией III–IV функционального класса, хронической сердечной недостаточностью, при выявлении сложных аритмий, перенесенного острого инфаркта миокарда на фоне ГБ, при атеросклерозе магистральных и мозговых артерий.

Как любое хронически текущее заболевание ГБ имеет стадийность развития, а основной синдром заболевания – АГ степень по увеличению уровня АД согласно классификации (ESH/ESC 2013). Так, при ГБ I стадии отсутствует поражение органов-мишеней. Выявление субклинических поражений органов-мишеней соответствует II стадии ГБ, и наконец, III стадия заболевания диагностируется при наличии ассоциированных клинических состояний. Согласно рекомендациям Всероссийского кардиологического общества (ВНОК) по АГ 2010 г. [9] при постановке диагноза учитывается стадия ГБ, степень АГ и риск по стратификации риска. При этом степень АГ оценивается у больных при первичном осмотре без лекарственного фона. Если больной находится на терапии, указывается достигнутая степень АГ на терапии согласно классификации уровней АД. Исходя из современных реалий, требующих достижения и контролирования целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст., что не соответствует синдрому АГ по классификации уровней АД, возникла необходимость дополнить рекомендации ВНОК по диагностике ГБ термином «контролируемая АГ». При этом, учитывая патогенетическую значимость ГБ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, при которых ГБ является фактором риска ССО и смертности, рекомендуется указывать заболевание в ряду основного сердечно-сосудистого диагноза, например, ИБС, вторым основным, вместо сопутствующего диагноза. При-

меры постановки диагноза ГБ приведены ниже с учетом рекомендаций ВНОК от 2010 г. и введенных нами модификаций.

Примеры диагноза:

ГБ I стадии. Степень АГ 2. Дислипидемия. Риск 2 (средний).

ГБ II стадии. Степень АГ 3. ДЛП. ГЛЖ. Ожирение II степени. Нарушение толерантности к глюкозе. Риск 4 (о/в).

Если до начала терапии была 3-я степень АГ, на фоне терапии стала 1 степенью, пишется достигнутая степень АГ 1:

ГБ II стадии. Достигнутая степень АГ 1. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (о/в).

При достижении целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст., вместо указания степени АГ пишется контролируемая АГ:

ГБ III стадии. Контролируемая АГ.

ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Риск 4 (о/в).

У больных ИБС и ГБ при постановке диагноза оценивается тяжесть течения ИБС или ГБ, что из них превалирует, и на основании этого оба диагноза пишутся в одной рубрике основного диагноза:

ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (2012г.).

ГБ III стадии. Достигнутая степень АГ 1. Риск 4 (о/в).

ГБ III стадии. Степень АГ 3. Гипертонический криз. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Риск 4 (о/в).

В диагнозе сердечно-сосудистые заболевания, составляющие сердечно-сосудистый континуум, должны находиться в одном контексте, заболевания других органов и систем относительно ССЗ могут быть сопутствующими или конкурирующими.

В заключение отметим, что первичному звену здравоохранения отводится ведущая роль в выявлении, диагностике и наблюдении больных ГБ наряду со специализированными областными и республиканскими учреждениями. Согласно вертикали управления кардиологической службой, Республиканский специализированный центр кардиологии (РСЦК) совместно с областными кардиологическими диспансерами проводит кураторскую работу по внедрению новых методов диагностики и лечения ГБ в рамках мастер-классов, «Школы кардиолога» и «Школы гипертоника» для больных ГБ. Критерий эффективности работы всех звеньев здравоохранения оценивается по уровню диспансерного наблюдения больных ГБ, по снижению ССО у больных ГБ (МИ, ИМ, ТИА и др.), снижению показателей госпитализации, инвалидизации, дней нетрудоспособности больных ГБ и охвату больных в оздоровительные группы в рамках «Школы гипертоника». Только при налаженном сотрудничестве первичного звена здравоохранения



на уровнях СП, СВП, районных кардиологических кабинетов, областных кардио-диспансеров и головного учреждения РСЦК нам удастся достичь повышения выявляемости больных ГБ и уровня

контролируемости АГ, повышения приверженности больных лечению и снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений ГБ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш., Кеворков А.Г., Нагай А.В., Абдуллаев А.А. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии. – Ташкент, ИПАК «Шарк», 2009. – С. 269.
2. Kearney P.M., Whelton W., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
3. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 350: 1903–13.
4. Neil Poulter. Multiple Combination Therapy in Hypertension. Educational grant from SERVIER. Copyright Nova Professional Media Ltd, 2014.
5. Mancia G. et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
6. Ярмухамедова Г.Х. Артериальная гипертензия у лиц пожилого и старческого возраста: особенности течения, оценка антигипертензивной и органопротективной фармакотерапии // Автореферат доктор. диссерт. – Ташкент 2006 г.
7. Приказ МЗ РУз №422 от 17 ноября 2014 г. «Артериальная гипертензияли шахсларга (беморларга) тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», [www.med.uz](http://www.med.uz)
8. [www.kidney.org/professionals/](http://www.kidney.org/professionals/), [www.nkdep.nih.gov/professionals/](http://www.nkdep.nih.gov/professionals/), QxMD Calculator для мобильных телефонов.
9. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. Под редакцией академика Оганова Р.Г. Раздел IX. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Москва, 2010 г.

**АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОКАЗЫВАЕМОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ОКС/ОИМ В РЕСПУБЛИКАНСКИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ**

**НИКИШИН А.Г., ЯКУББЕКОВ Н.Т., АМИНОВ А.А., АБДУЛЛАЕВА С.Я.,  
КАРИМОВА Д.А., ИБРАГИМОВА И.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, г. Ташкент. Узбекистан*

**РЕЗЮМЕ****РЕСПУБЛИКА КАРДИОЛОГИЯ МУАССАСАЛАРИДА ЎТКИР КОРОНАР СИНДРОМ ВА ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИ БЕМОРЛАРИДА КЎРСАТИЛАЁТГАН ТИББИЙ ЁРДАМ СИФАТИНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ**

*Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т., Аминов А.А., Абдуллаева С.Я., Каримова Д.А., Ибрагимова И.*

Мақолада турли минтақаларда солиштирилган ҳолда ўткир коронар синдром билан оғриган беморларда тиббий ёрдам кўрсатиш сифати таҳлил қилинади. Тадқиқотда жонлаштириш бўлимига ўткир коронар синдром еки ўткир миокард инфаркти ташхиси билан етқизилган икки жинсга ҳос 519 та бемор татбиқ қилинган. Муалифлар томонидан Ўзбекистондаги шифохоналарда юрак ишемик касалигида иккилачи профилактикага эътибор қаратиш кераклиги кўрсатилган.

**Калит сўзлари:** юрак ишемик касаллиги, ўткир коронар синдром, ўткир миокард инфаркти.

**SUMMARY****ANALYSIS OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH ACS/AMI IN THE REPUBLICAN CARDIOLOGICAL DEPARTMENTS**

*Nikishin A.G., Yakubbekov N.T., Aminov A.A., Abdullaeva S.Ya., Karimova D.A., Ibragimova I.*

The article analyzes the quality of medical care for patients with acute coronary syndrome at the regional level in a comparative perspective. The study included 519 patients of both sexes admitted to the intensive care units of the republic with a diagnosis of ACS / AMI. The authors have shown that it is necessary to pay attention to the secondary prevention of coronary heart disease in hospitals in Uzbekistan.

**Keywords:** coronary heart disease, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction.

**РЕЗЮМЕ****АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОКАЗЫВАЕМОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ОКС/ОИМ В РЕСПУБЛИКАНСКИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ**

*Никишин А.Г., Якуббеков Н.Т., Аминов А.А., Абдуллаева С.Я., Каримова Д.А., Ибрагимова И.*

В статье анализируется качество оказываемой медицинской помощи больным острым коронарным синдромом на уровне регионов в сравнительном аспекте. В исследование включены 519 больных обоего пола, поступивших в реанимационные отделения республики с диагнозом ОКС/ОИМ. Авторами показано, что необходимо уделять внимание вторичной профилактике ишемической болезни в стационарах Узбекистана.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда.

**Введение.** Сформулированная медициной развитых стран система «доказательной медицины» позволила совершить значительный скачок в кардиологии за последние 15–20 лет. Однако вопрос адаптации требований стандартов ведения больных ОИМ к реальной медицинской практике в регионах остается и в наши дни крайне актуальным. Действительно, с начала 90-х годов смертность в развитых странах мира снизилась в стационаре до 5–17%. Но необходимо отметить, что на результатах лечения сказываются отсутствие четких стандартов ведения больных ОКС в региональных стационарах и поликлиниках, низкая доступность методов диагностики ОКС. Каковы осо-

бенности современных подходов к лечению ОИМ? Определяющую роль, конечно же, сыграло изменение стратегии лечения – она стала более агрессивной и радикальной. Тромболитическая терапия и методы инвазивной коррекции коронарного кровотока, положившие начало «тромболитической эре», в настоящее время определяют дальнейшее состояние больного острым инфарктом миокарда. Также применение того или иного препарата при ОИМ должно отвечать требованиям «доказательной медицины».

Благодаря обширной доказательной базе прочное место в лечении ОИМ заняли бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, низкомолекулярные гепарины.

Вместе с тем исключены из перечня применяемых препаратов многочисленные лекарства, которые широко использовались ранее.

В этой связи на базе данных, полученных при анализе регистрационных карт из приложения 2 Приказа министерства здравоохранения №106, было проведено исследование качества оказываемой Медицинской помощи больным острым коронарным синдромом на уровне регионов в сравнительном аспекте.

**Материал и методы.** В исследование включены 519 больных обоего пола, поступивших в реанимационное отделение с диагнозом ОКС/ОИМ. Исследование проводилось путем изучения «регистрационных карт острого коронарного синдрома», утвержденных Приказом Министерства здравоохранения №106. В карте регистрировались паспортные данные больных, особенности догоспитальной, госпитальной терапии и рекомендации при выписке больным, госпитализированным в стационары республики с диагнозом острый коронарный синдром. Всего за 2014 г. в РСЦК для анализа поступило 1453 карты. Выборочно проанализированы регистрационные карты из 5 отдаленных друг

от друга стационаров Узбекистана, в т.ч. г. Ташкента РСЦК – 133 регистрационные карты, городская больница г. Ташкента – 66 карт, больниц Ферганской области – 141 регистрационная карта, больниц Хорезмской области – 100 карт, больниц Джизакской области – 69 карт.

**Результаты исследования.** Как показало исследование, во всех стационарах (табл. 1) большинство больных мужчины, что соответствует общемировым данным. Однако удельный вес женщин в городе Ташкенте был выше, чем в регионах, так в Джизакской области женщины составили только 27,6 против 42,1% в РСЦК. Из-за малого количества выборки эти различия не достигли статистической разницы, но в качестве тенденции низкого обращения в стационар женщин в сельских регионах эти данные рассматривать можно. Также обращает внимание более молодой возраст больных ОКС в регионах по сравнению с г. Ташкентом.

При анализе назначения базисных препаратов, играющих важную роль в лечении ОКС, бета-блокаторов, ИАПФ/БАР, двойной антиагрегантной терапии, статинов получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 1

## Демографические показатели

Показатель	РСЦК n=133		Городская больница г. Ташкент n=66		Ферганская обл. n=141		Хорезмская обл. n=110		Джизакская обл. n=69	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	77	57,9	40	60,6	100	70,9	74	67,3	50	72,4
Женщины	56	42,1	26	39,4	41	29,1	36	32,7	19	27,6
Средний возраст	63,6		63,8		58,7		62		61,2	

Таблица 2

## Терапия ОКС в стационаре

Препарат	РСЦК n=133		Городская больница г. Ташкент n=66		Ферганская обл. n=141		Хорезмская обл. n=110		Джизакская обл. n=69	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Бета-блокатор	112	84	22	33,4	125	88,6	104	94,5	64	92,7
ИАПФ/БАР	99	74,4	14	21,2	90	63,8	76	69	49	71
Аспирин	120	90,2	20	30,3	121	85,8	101	91,8	56	81,1
Клопидогрель	127	95,4	15	22,8	133	94,3	94	85,4	61	88,4
Статин	125	94	17	25,8	122	86,5	91	82,7	59	85,5
Антикоагулянт	121	91	33	50	122	86,5	99	90	64	92,7

Прием бета-блокаторов, обладающих антиангинальными свойствами, проводился в РСЦК у 112 пациентов – 84%, в 4-ой городской больнице – 33,4%, в Ферганской области – 88,6%, Хорезмской

области применялись в 94,5% случаев, Джизакской области – 92,7%. Ингибиторы АПФ, как видно из табл. 2, в большей степени применялись в РСЦК – 74,4%, 4 городской больнице – 21,2%,



Ферганской области – 63,8%, Хорезмской области – 69%, Джизакской области – 71% случаев. Двойная антиагрегантная терапия применялась также близко к стандарту в клиниках системы кардиодиспансеров (РСЦК – 95%, Ферганской области – 86 и 94%, Хорезмской области – 85 и 82%, однако

в городской больнице Ташкента, не подотчетной РСЦК, аспирин назначался в 30,3% и клопидогрель в 22,8%, т.е. во многих случаях не придерживались стандартов терапии ОКС/ОИМ. Только в 18,2% случаев был назначен бета-блокатор, в 22,7% случаев назначались статины.

Таблица 3

Препараты, назначенные при выписке из стационара

Препарат	РСЦК n=133		4 городская больница n=66		Ферганская обл. n=141		Хорезмская обл. n=110		Джизакская обл. n=69	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Бета-блокатор	109	82	12	18,2	55	39	81	73,6	39	55
ИАПФ/БАР	89	67	12	18,18	33	23,4	62	56,3	27	39
Аспирин	104	78	16	24,2	53	37,5	79	71,8	22	32
Клопидогрель	110	83	2	3,03	58	41,1	72	65,4	32	46,3
Статин	111	83,4	15	22,7	54	38,3	75	68,2	35	50

Проблема приверженности терапии, подобранной на госпитальном этапе лечения ОКС, остается одной из актуальных в регионе. Данные назначений на амбулаторном этапе вторичной профилактики представлены в табл. 3. Назначение базисных препаратов на амбулаторном этапе по международным стандартам проводилось не во всех случаях. Назначение бета-блокаторов в городской больнице при выписке из стационара проводилось в 18,2%, в Ферганской области – 39% (хотя интрастационарно назначено 88,6% больным), в Джизакской области – 55%. По приему ИАПФ/БАР изменения наблюдались в Джизакской области, достоверное снижение в назначении на амбулаторный этап ИАПФ/БАР – до 39%. В назначении антиагрегантной терапии значительное уменьшение в назначении наблюдалось в Ферганской области: интрастационарно – 85,8%; при выписке – 37,5%, в Джизакской области: интрастационарно 81,1%; при выписке – 32%. По назначению статинов значимые изменения в назначениях наблюдались в Ферганской области: интрастационарно – 86,5%, при выписке – 38,3%; в Джизакской области: интрастационарно – 85,5%, при выписке – 50%. В других стационарах значимых изменений в назначении не наблюдалось. Суммарно назначение статинов проведено лишь 290 из 519 больных (55,8%).

**Обсуждение.** Несмотря на научный прогресс в изучении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), широкий арсенал современных лекарственных средств и внедрение высоко технологической помощи, эффективность лечения больных ССЗ остается зачастую недостаточной, а показатели сердечно-сосудистой смертности сохраняются высокими. Разрыв между результатами контроли-

руемых, клинических исследований и реальной клинической практикой обусловлен рядом причин социально-экономического и медицинского характера. Недостаточная приверженность к длительному лечению пациентов с ишемической болезнью сердца по-прежнему остается одной из главных причин низкой эффективности терапии. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает ситуация с назначением антиагрегантов и приверженностью в назначении и приему больными этих препаратов. Антиагрегантная терапия является неотъемлемой частью комплексной терапии пациентов с ИБС, а антиагреганты – «золотым» стандартом терапии, доказавшим свою эффективность в первичной и вторичной профилактике тромботических осложнений, снижая суммарный риск развития ИМ, инсульта и сосудистой смерти на 23% [1]. Также требуется отметить низкую частоту назначения статинов на амбулаторном этапе. Низкая приверженность приему статинов в течение года после госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) ассоциируется с увеличением относительного риска смерти с 12 до 25% [2,3]. Безусловно, такая ситуация тормозит положительную динамику, достигнутую за счет внедрения современных методов лечения ОКС. Нужно понимать, что только сочетание совершенствования профилактического направления, внедрения современных методов госпитального ведения пациентов с ОКС и формирования приверженности пациентов лечению может привести к улучшению ситуации в целом, к снижению заболеваемости кардиоваскулярной патологией, уменьшению частоты развития отдаленных клинических и социальных последствий и снижению летальности пациентов, что является стратегической задачей здравоохранения.



### ВЫВОДЫ

1. В системе кардиодиспансеров Республики терапия ОКС в целом соответствует международным стандартам в плане назначения основных групп лекарственных средств. В многопрофильных стационарах отмечается значимое отклонение от

стандартов оказания помощи, что отражается на исходах пациента.

2. Отмечается снижение преемственности стандартной вторичной профилактики в регионах и многопрофильных стационарах по сравнению со специализированным центром кардиологии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Erlikh A.D., Gratsianskiĭ N.A. Registry of acute coronary syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of inhospital treatment. *Kardiologĭia* 2009; 49(7–8):4–12. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология* 2009; 7–8: 4–12).
2. Swindle J.P., Potash J., Kulakodlu M. et al. Drug utilization patterns and cardiovascular outcomes in elderly patients newly initiated on atorvastatin or simvastatin // *Am J Geriatr Pharmac other.* 2011; 9(6): 471–482.
3. Rasmussen J.N., Chong A., Alter D.A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177–186.



## ВСЕ ЛИ МЫ ЗНАЕМ О НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНАХ?

МОИСЕЕВ С.В., МАКАРОВ Е.А.

*Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова. Россия*

## SUMMARY

## WHAT WE KNOW AND DO NOT KNOW ABOUT LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS?

S.V. Moiseev, E.A. Makarov

The structure and function of different components of low molecular weight heparins (LMWH) are not completely established. Anticoagulant activity of LMWH is mediated by inhibition of factor Xa and to a lesser degree thrombin but these medications have pleotropic properties that can contribute to their antithrombotic and other clinical effects. In the case of biologic agents such as LMWH, the starting material is derived from living cells, rendering it difficult to copy or duplicate. Each LMWH is made by a unique manufacturing process that is proprietary for each manufacturer. Even small changes in this process can lead to modification of LMWH structure that may have clinical implications for efficacy and safety. Therefore the simplified pathway of approval by regulatory authorities is not applicable to generic versions of LMWH. The manufacturers of biosimilars should provide for review both the results of pharmacodynamic studies and at least one phase 3 controlled clinical study.

**Key words.** Low molecular weight heparins, biosimilars, pharmacodynamics, efficacy, safety.

**Clin. Pharmacol. Ther., 2014, 23 (5), 5–10.**

## РЕЗЮМЕ

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) – это биологические препараты, структура и функции компонентов которых недостаточно изучены. Антикоагулянтное действие НМГ связано с ингибированием фактора Ха и в меньшей степени тромбина, однако эти препараты обладают дополнительными свойствами, которые могут определять не только их антитромботическую активность, но и другие клинические эффекты. Воспроизведение НМГ предполагает «копирование» процесса производства, которое представляет собой сложную задачу. Даже небольшие изменения технологии производства на разных его этапах – от выбора сырья до получения готового препарата – могут привести к модификации структуры НМГ и, соответственно, его биологических свойств. В связи с этим упрощенная система регистрации воспроизведенных препаратов на основании их физикохимических и фармакокинетических свойств не применима к НМГ, а их экспертиза должна предполагать не только изучение фармакодинамической активности, но и подтверждение эффективности и безопасности в двойном слепом, контролируемом клиническом исследовании III фазы.

**Ключевые слова.** Низкомолекулярные гепарины, биоаналоги, фармакодинамика, эффективность, безопасность.

**Клин. фармакол. тер., 2014, 23 (5), 5–10.**

Наличие антикоагулянтной активности у гепарина было установлено около 100 лет назад [1]. Позднее было показано, что антикоагулянтная активность гепарина проявляется при наличии кофактора в плазме [2], которым оказался антитромбин 111 [3]. На протяжении нескольких десятилетий гепарин широко применяли для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений и лечения острого инфаркта миокарда. В 90-х гг. прошлого столетия были разработаны низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые при подкожном введении по биодоступности (90%) значительно превосходят нефракционированный гепарин и оказывают более предсказуемое антикоагулянтное действие, что позволяет назначать их подкожно один или два раза в день. К преимуществам НМГ перед стандартным гепарином относят также более низкий риск развития некоторых осложнений, в частно-

сти тромбоцитопении, индуцированной гепарином, и остеопороза.

Действующее вещество НМГ получают из биологического источника, поэтому их относят к биологическим лекарственным средствам, которые включают в себя инсулины, гормон роста, интерфероны, эритропоэтины, моноклональные антитела, блокирующие эффекты различных цитокинов, и др. (табл. 1) [4]. В последние годы закончилось или заканчивается действие патентов на НМГ, что позволяет различным фармацевтическим компаниям начать воспроизводство их копий. Однако, в отличие от низкомолекулярных лекарственных веществ, скопировать биологический препарат невозможно, что связано со сложностью его строения и процесса производства, который контролируется разработчиком. Соответственно, воспроизведенный препарат похож на оригинальный, но не является его точной копией, поэтому воспроизведе-

денные биологические лекарственные средства называют биоподобными препаратами или биоаналогами (biosimilar drugs). В литературе последних лет дискутируются вопросы о том, могут ли биоаналоги заменить оригинальные препараты и как регулировать процессы их разработки и регистрации?

Таблица 1

#### Характеристики биологических препаратов

- Для производства биологических препаратов используют микроорганизмы, клетки растений или животных
- Крупные сложные молекулы или смеси молекул, строение которых трудно описать
- Антитела, полисахариды, полинуклеотиды, белки и продукты живых вирусов
- Повышенная иммуногенность по сравнению с низкомолекулярными веществами
- Меньшая стабильность по сравнению с небольшими молекулами

#### МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Антикоагулянтное действие гепарина обусловлено подавлением активности тромбина (фактора IIa), который катализирует превращение фибриногена в фибрин. Гепарин вызывает конформационные изменения молекулы антитромбина III и ускоряет его соединение с активным центром тромбина и других сериновых протеаз, в том числе фактора Ха. Таким образом, гепарин способствует инактивации тромбина физиологическим ингибитором антитромбином III. НМГ, в отличие от нефракционированного гепарина, обладают высокой активностью в отношении фактора Ха и оказывают менее выраженное ингибирующее действие на тромбин из-за низкого содержания олигосахаридных фракций с определенной молекулярной массой. Отношение анти-Ха/анти-IIa активности у нефракционированного гепарина составляет около 1:1, а у НМГ достигает 2:1–5:1. Однако антикоагулянтное действие НМГ нельзя объяснить только анти-IIa и анти-Ха активностью [5]. В частности, они усиливали выделение ингибитора тканевого фактора, оказывали прямое действие на тромбоциты и фибринолиз, адгезию и миграцию полиморфноядерных нейтрофилов, подавляли активность протеаз, обладали противовоспалительным, антипролиферативным и антиметастатическим эффектами. Нельзя исключить, что эти эффекты НМГ, не связанные с их антикоагулянтной активностью, могут иметь клиническое значение.

В рамках рандомизированного контролируемого исследования ESSENCE, подтвердившего эффективность эноксапарина в профилактике неблагоприятных исходов острого коронарно-

го синдрома, у 68 пациентов измеряли уровни С-реактивного белка, фибриногена, фактора Виллебранда, эндотелина-1 и тропонина I при поступлении и через 48 ч [6]. С помощью многофакторного анализа было показано, что увеличение уровня фактора Виллебранда в течение 48 ч после госпитализации было независимым предиктором комбинированной конечной точки (смерти, инфаркта миокарда, рецидивирующей стенокардии или реваскуляризации) через 14 и 30 дней. Увеличение концентрации этого маркера в группе нефракционированного гепарина отмечалось чаще и было более значительным, чем в группе эноксапарина ( $+93,9 \pm 11,7\%$  и  $+8,7 \pm 8,8\%$ , соответственно;  $p < 0,0001$ ). По мнению авторов, более высокий протективный эффект эноксапарина у больных с острым коронарным синдромом частично отражал подавление выделения фактора Виллебранда. Сходные результаты были получены в исследовании ARMADA, в котором у 141 больного с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST сравнивали эффективность эноксапарина, далтепарина и нефракционированного гепарина [7]. По сравнению с нефракционированным гепарином оба НМГ подавляли выделение фактора Виллебранда, который, как и в предыдущем исследовании, был независимым предиктором смерти, инфаркта миокарда и рецидивирующей ишемии миокарда через 1 месяц. Хотя исследование не обладало статистической мощностью, необходимой для анализа клинических исходов, тем не менее, частота комбинированной конечной точки в группах эноксапарина и далтепарина была ниже (13% и 19%, соответственно), чем в группе стандартного гепарина (28%).

В исследовании *ex vivo* НМГ подавлял агрегацию тромбоцитов, индуцированную тканевым фактором [8]. Следует отметить, что в терапевтической концентрации эноксапарин снижал индуцированную тканевым фактором активацию тромбоцитов более чем на 70%, в то время как блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тирофибан уступал ему по активности. Повышенная агрегация тромбоцитов играет ключевую роль в развитии острого коронарного синдрома, поэтому ее снижение под действием эноксапарина может быть одним из дополнительных механизмов его протективного действия.

В опытах *in vivo* различные НМГ оказывали антиангиогенное действие [9, 10], давали фибринолитический эффект за счет подавления активированного тромбином ингибитора фибринолиза [11]. Оценить клиническое значение этих свойств сложно, однако нельзя исключить, что они вносят определенный вклад в клиническую эффективность НМГ. В частности, можно предположить, что эффективность эноксапарина у больных с острым коронарным синдромом может быть связана не



только с его антикоагулянтной активностью, но и дополнительными свойствами.

### СТРОЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Большинство лекарственных веществ представляют собой небольшие молекулы с молекулярной массой от 100 до 1000 Да и известной химической структурой, которую легко описать с помощью стандартных методов анализа [4]. В основе производства подобных препаратов лежат четко определенные химические реакции, а одно и то же вещество можно синтезировать различными путями, что не отражается на его фармакологических свойствах, эффективности и безопасности. Небольшие молекулы характеризуются высокой степенью очистки, а возможные примеси легко идентифицировать и удалить. Соответственно, скопировать подобные препараты относительно несложно, а единственным препятствием к быстрому появлению воспроизведенных лекарственных средств (дженериков) является патентная защита. Для регистрации воспроизведенных препаратов не требуется дублирование доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности, которые стали основанием для одобрения оригинального лекарственного средства официальными органами. Если дженерик содержит то же действующее вещество, выпускается в той же фармацевтической форме и дозе и вводится тем же путем, что и оригинальный препарат, то его регистрируют на основании исследования биоэквивалентности у здоровых добровольцев, т.е. фактически изучения фармакокинетических свойств. Следует отметить, что дженерики не всегда являются точными копиями оригинальных препаратов, особенно если процесс их производства не соответствует требованиям GMP (надлежащей производственной практики). К сожалению, в России эти требования выполняются далеко не на всех фармацевтических заводах.

Биологические препараты – это крупные молекулы или смеси молекул, которые имеют значительно более сложную структуру, чем лекарственные вещества, полученные путем химического синтеза. Например, свойства белка зависят не только от последовательности аминокислот, но и его пространственного строения, т.е. вторичной и третичной структуры. Конформация белка может меняться под влиянием различных процессов, в том числе гликозилирования, фосфорилирования и т.д. НМГ также имеют сложное строение и представляют собой неоднородную смесь олигосахаридов, обладающих различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Структура НМГ недостаточно хорошо изучена в связи с отсутствием валидированных методов анализа фармакокинетических свойств каждой специфической комбинации полисахаридных це-

почек, из которых состоят препараты этой группы [5]. Для изучения строения гепаринов используют современные методы, такие как ядерный магнитный резонанс и масс-спектрометрию [12], однако возможность их применения для анализа смеси олигосахаридных цепей вызывает сомнения [13]. Кроме того, мы очень мало знаем о том, какой вклад вносит тот или иной компонент НМГ в клинический эффект препарата. Ингибирующей активностью в отношении фактора Ха и тромбина обладают только цепи, содержащие пентасахарид, который связывается с антитромбином III. Однако доля таких цепей в составе НМГ составляет всего 25–30% [13]. Соответственно, анализ анти-Ха/анти-II а активности позволяет оценить биологический эффект только относительно небольшой части олигосахаридов, входящих в состав НМГ. Другие олигосахариды, обладающие дополнительными свойствами, могут модулировать клинические эффекты НМГ и оказывать влияние на их безопасность, в частности за счет изменения иммуногенности. В исследовании *in vitro* нефракционированный гепарин, эноксапарин и далтепарин ингибировали пролиферацию клеток рака толстой кишки человека [14]. В том же исследовании были изучены эффекты 14 олигосахаридов, выделенных из эноксапарина с помощью ионообменной хроматографии. Только два олигосахарида обладали четкими анти-пролиферативными свойствами, в то время как большинство других молекул стимулировали пролиферацию опухолевых клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что даже небольшие отличия состава НМГ, связанные с особенностями используемого сырья или метода производства, могут в значительной степени отразиться на их свойствах, причем эти изменения невозможно выявить, если ориентироваться только на антикоагулянтную активность этих препаратов.

Эту точку зрения подтверждают результаты некоторых исследований *in vitro* и *in vivo*. J. Maddineni и соавт. [15] сопоставили строение и фармакодинамические свойства оригинального эноксапарина (Клексана) и трех его биоаналогов, производимых в Индии и Бразилии. Хотя по молекулярной массе ( $4,8 \pm 1,8$  кДа) и антикоагулянтной активности, которую оценивали на основании активированного частичного тромбопластинового времени, четыре препарата были сопоставимыми, их эффекты на тромбиновое время отличались. В отличие от оригинального препарата, один биоаналог не разрушался под действием гепариназы-1. В опытах *in vivo* была отмечена более значительная вариабельность антикоагулянтного эффекта воспроизведенного эноксапарина по сравнению с оригинальным препаратом. Более того, два препарата отличались по нескольким показателям активности, которые анализировали *in vitro* и *in vivo/ex vivo* [16]. В других исследованиях оригиналь-

ные эноксапарин и далтепарин и их биоаналоги отличались по составу олигосахаридных цепей, аффинности к антитромбину и иммуногенности [17–19]. Разница между оригинальным и воспроизведенным эноксапарином усиливалась при более высоких концентрациях. Если в профилактических дозах два препарата давали сопоставимый антикоагулянтный эффект, то в лечебных дозах оригинальный эноксапарин оказывал более выраженное антикоагулянтное действие [18]. Последний факт особенно настораживает, так как НМГ в лечебных дозах применяют по жизненно важным показаниям, таким как острый коронарный синдром или тромбоэмболия легочной артерии, поэтому непредсказуемость антикоагулянтного эффекта препаратов этой группы может иметь серьезные последствия.

#### ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Все НМГ получают из нефракционированного гепарина путем различных процессов деполимеризации, которые контролируются разработчиками. Нефракционированный гепарин можно выделить из разных тканей, однако для производства лекарственного препарата используют слизистую оболочку тонкого кишечника свиней. Выделенный из нее гепарин отличается от гепарина, полученного из бычьего легкого или цельной свиной кишки, по строению и аффинности к антитромбину III. Соответственно, выбор сырья для производства НМГ может отразиться на их строении и, соответственно, эффективности и безопасности. Следует учитывать, что структура гепарина, в том числе средняя молекулярная масса, степень сульфатирования и ацетилирования и содержание идуроновой кислоты, не только отличаются у разных видов животных, но и могут меняться под влиянием питания, условий сбора и обработки сырья [20]. Процесс производства НМГ предполагает химическую или ферментативную деполимеризацию нефракционированного гепарина, в результате которой получают препараты, обладающие уникальными свойствами. При изменении процесса производства, даже незначительном, может меняться структура конечного НМГ. Биологическая активность НМГ зависит не только от состава олигосахаридов, но и других особенностей их структуры. Например, плотность заряда молекулы гепарина считают одним из факторов, определяющих его сродство к различным белкам и факторам роста, включая кофактор гепарина II и тромбоцитарный фактор 4 [21]. Число сульфатных групп в молекуле гепарина имеет важное значение для его взаимодействия с антитромбином III [22,23]. Одной из ключевых отличительных особенностей эноксапарина является наличие 1,6-ангидрокольца (1,6-ангидропроизводного в восстанавливаемом фрагменте полисахаридной цепи), содержание

которого должно находиться в диапазоне от 15 до 25%. Изменение содержания 1,6-ангидрокольца в эноксапарине натрия, которое наблюдается даже при небольшом изменении температуры или pH в процессе производства, может повлечь за собой изменение антикоагулянтных свойств препарата [5]. Было выявлено, что изменение соотношения 1,6-ангидрокольца эноксапарина натрия в сторону его уменьшения или увеличения от эталонного уровня (15–25%) приводит к клинически значимым изменениям фармакологических параметров эноксапарина (его антикоагулянтной и другой активности) [13].

Если содержание 1,6-ангидропроизводных составляло менее 10%, то антикоагулянтная и антипротеазная активность эноксапарина значительно снижалась. Более того, содержание 1,6-ангидрокольца определяет дополнительные свойства эноксапарина. Введение стандартного гепарина или эноксапарина вызывает увеличение циркулирующих уровней ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который вносит вклад в антикоагулянтную/антитромботическую активность этих препаратов. В исследовании *in vitro* оценивали влияние различных компонентов эноксапарина на выделение TPFI эндотелиальными клетками, которое было подавлено липополисахаридом бактериального эндотоксина. Олигосахариды с более высоким содержанием 1,6-ангидрокольца в большей степени увеличивали уровень TFPI [13]. В другом исследовании было показано, что наличие 1,6-ангидрокольца оказывает влияние на взаимодействие эноксапарина с фактором роста фибробластов, который индуцирует неоангиогенез в ишемизированном миокарде [13]. Кроме того, изменения содержания 1,6-ангидрокольца отражались на противовоспалительной активности эноксапарина и его способности подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток. Особенности процесса производства могут привести и к другим микрохимическим изменениям структуры НМГ, которые не так легко выявить.

Биологические препараты могут вызвать иммунный ответ, который варьируется от образования антител, не имеющих существенного клинического значения, до тяжелых и иногда фатальных аллергических реакций. Образование нейтрализующих антител может привести к утрате терапевтического эффекта. Иммуногенность может быть следствием примесей, неоантигенов или снижения иммунной толерантности и зависит от структуры молекулы, степени гликозилирования, пути введения и длительности лечения. Отличия процесса производства могут быть причиной изменения профиля безопасности НМГ за счет появления дополнительных примесей или модификации структуры лекарственного препарата. В 2008 году в США были отозваны несколько партий гепарина вследствие увеличения частоты анафилактикоид-



ных реакций (в целом было зарегистрировано около 150 случаев смерти), которые были обусловлены наличием в субстанции гепарина примесей гиперсульфатированного хондроитинсульфата (ГСХС). Расследование, проведенное Федеральным бюро по контролю за оборотом лекарственных средств (FDA, США), в отношении компаний-поставщиков необработанного гепарина показало, что гепарин, большая часть которого поставляется из КНР, содержал примеси ГСХС. FDA посчитало, что примеси были добавлены намеренно с целью снижения издержек производства гепарина.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что биоаналоги могут отличаться от оригинальных препаратов по иммуногенности. M. Gomes и соавт. в проспективном исследовании применяли оригинальный эноксапарин (Кпексан) и его биоаналог в дозе 40 мг подкожно в течение 10 дней у 220 здоровых добровольцев. Исходно и в конце лечения анализировали титры антител к гепарину/тромбоцитарному фактору 4. Уровни их через 10 дней достоверно отличались между двумя группами ( $p < 0,05$ ). При типировании антител авторы выявили также статистически значимые различия титров IgG и IgA антител ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, два препарата отличались по способности вызывать образование антител к гепарину/тромбоцитарному фактору 4 и перекрестной реактивности образующихся антител.

#### РЕГИСТРАЦИЯ БИОАНАЛОГОВ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Регистрация воспроизведенных препаратов официальными органами производится по упрощенной схеме и не предполагает повторение доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности, которые послужили основанием для одобрения оригинального лекарственного средства. Однако подтвердить сходство по существу биологических препаратов и их «копий» значительно сложнее, поэтому подходы к регистрации биоаналогов остаются предметом постоянных дебатов. По мнению экспертов Европейского агентства по лекарствам (EMA), НМГ представляют собой слишком сложные биологические молекулы, поэтому их копии нельзя регистрировать на основании упрощенной процедуры, которая может использоваться в случае небольших синтетических молекул. В 2013 году EMA опубликовало рекомендации по экспертизе биоаналогов НМЕ [26], в которых указано, что связь между эффективностью НМЕ и их строением до конца не изучена, а фармакодинамические показатели, такие как анти-Ха- и анти-IIa-активность, не позволяют полностью предсказать их клинические эффекты. В рекомендациях предлагается следующая процедура доклинической и клинической экс-

пертизы биоаналогов НМГ перед их официальным одобрением.

*Доклинические исследования.* До начала клинических исследований необходимо провести сравнительные доклинические исследования с целью выявления возможных различий ответа на биоаналог и оригинальный НМГ. В фармакодинамических исследованиях *in vitro* следует сопоставить их активность на основании различных методов (по крайней мере анти-Ха- и анти-IIa-активность). Если достаточно убедительно установлено сходство биоаналога и оригинального НМГ по физико-химическим и биологическим свойствам, то исследования *in vivo* не требуются. В противном случае целесообразно количественно сравнить фармакодинамическую активность оригинального и воспроизведенного НМГ в опытах *in vivo*, например, на модели артериального или венозного тромбоза у животных.

*Клинические исследования.* Учитывая неоднородность НМГ, проведение стандартных фармакокинетических исследований невозможно. В связи с этим всасывание и выведение НМГ сравнивают путем анализа фармакодинамической активности, которая служит суррогатным маркером их концентраций в крови. Сравнительный анализ следует проводить в рандомизированном, перекрестном исследовании у здоровых добровольцев, которым исследуемые препараты вводят однократно подкожно. Если предполагается внутривенное введение регистрируемого препарата, то необходимо дополнительно провести соответствующее исследование. В подавляющем большинстве случаев следует подтвердить терапевтическую эквивалентность воспроизведенного и оригинального НМГ в рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании в параллельных группах. Предпочтительным является изучение эффективности НМГ в профилактике венозных тромбозэмболических осложнений после хирургических вмешательств, например, ортопедических, на основании анализа комбинированной конечной точки (тромбоз проксимальных глубоких вен и тромбозэмболия легочной артерии, смерть от венозных тромбозэмболий). Для диагностики венозных тромбозэмболических осложнений следует использовать наиболее надежные методы. Для подтверждения сопоставимой безопасности в клиническом исследовании необходимо сопоставить частоту, типы и тяжесть нежелательных реакций, в том числе больших и небольших кровотечений и иммунных реакций.

Позиция EMA в отношении биопрепаратов совпадает с рекомендациями ВОЗ, которые также предусматривают необходимость проведения сравнительного клинического исследования с оригинальным биологическим препаратом [27]. Биоаналог может быть зарегистрирован на основании фармакокинетических и фармакодинамических данных без проведения клинических иссле-



дований III фазы только в следующих случаях: (1) фармакокинетические и фармакодинамические свойства оригинального биологического препарата хорошо изучены; (2) известен по крайней мере один фармакодинамический показатель, который четко связан с эффективностью и может быть использован в качестве суррогатного показателя эффективности; (3) четко установлена связь между дозой и экспозицией, фармакодинамическим маркером(ами) и клинической эффективностью оригинального биологического препарата. Как указано выше, эти критерии мало применимы к НМГ.

В России сегодня биоаналоги регистрируют на основании той же процедуры, которая применяется при регистрации обычных дженериков, а полноценные клинические исследования эффективности, безопасности и иммуногенности для одобрения подобных препаратов не требуются. Более того, в Законе “Об обращении лекарственных средств” отсутствуют сами понятия “оригинальное биологическое лекарственное средство” и “воспроизведенное биологическое лекарственное средство”. Соответственно, сложившаяся на сегодняшний день практика не позволяет клиницистам быть полностью уверенными в эффективности и безопасности биоаналогов [28].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспроизведение лекарственных средств разными производителями – это неизбежный процесс, который имеет важное значение для системы здравоохранения, так как приводит к снижению стоимости лекарств, стимулирует конкуренцию и побуждает производителей к разработке новых оригинальных препаратов. Однако экспертиза вос-

произведенных препаратов, которая проводится органами здравоохранения, должна гарантировать их высокое качество и адекватные эффективность и безопасность. НМГ – это сложные молекулы, строение и функции которых недостаточно изучены, поэтому их воспроизведение предполагает «копирование» процесса производства. Добиться точного его копирования сложно, а любые изменения технологического процесса на разных его этапах – от выбора сырья до получения готового препарата – могут привести к изменению структуры НМГ и, соответственно, его свойств. Дополнительные проблемы связаны с тем, что установить отличия между оригинальным и воспроизведенным НМГ на «микрoхимическом» уровне очень трудно, а вклад отдельных компонентов этих препаратов в их биологические эффекты установлен далеко не полностью. В связи с этим упрощенная система регистрации, которая используется при экспертизе «простых» молекул на основе сравнительного подхода к анализу структуры препаратов и суррогатных маркеров, не применима к НМГ. По мнению экспертов Европейского агентства по лекарствам (EMA), которое регулирует процесс одобрения лекарственных веществ в странах Европейского Союза, для регистрации воспроизведенных НМВ необходимо не только представить результаты фармакодинамических исследований *in vitro* и *in vivo*, но и провести по крайней мере одно двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование с целью подтверждения сопоставимых эффективности и безопасности биоаналога и оригинального НМГ в профилактике тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических операций.

#### ЛИТЕРАТУРА

- McLean J. The thromboplastic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916;41:250–7.
- Brinkhous K., Smith H., Warner E., et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol* 1939;125:683–7.
- Abildgaard U. Highly purified antithrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21(1):89–91.
- Jeske W., Walenga J.M., Hoppensteadt D., Fareed J. Update on the safety and bioequivalence of biosimilars – focus on enoxaparin. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2013;5:133–41.
- Drouet L. Low molecular weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? *Targ Oncol* 2012;7(suppl 1):35–42.
- Montalescot G., Philippe F., Ankri A., Vicaut E., Bearez E., Poulard J.E., et al. Early increase of von Willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: beneficial effects of enoxaparin. *French Investigators of the ESSENCE Trial. Circulation* 1998;98(4):294–9.
- Montalescot G., Bal-dit-Sollier C, Chibedi D, Collet JP, Soulat T, Dalby M, et al; ARMADA Investigators. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am J Cardiol* 2003;91(8):925–30.
- Ahmad S., Jeske W.P., Ma Q., Walenga J.M., Fareed J. Inhibition of tissue factor-activated platelets by low-molecular-weight heparins and glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Thromb Res* 2001; 102(2): 143–51.
- Dogan O.T., Polat Z.A., Karahan O., Epozturk K., Altun A., Akkurt I., Cetin A. Antiangiogenic activities of bemiparin sodium, enoxaparin sodium,



- nadroparin calcium and tinzaparin sodium. *Thromb Res* 2011;128(4):e29–32.
10. Mousa S.A. Comparative pharmacodynamic assessment of the antiangiogenesis activity of heparin and low-molecular-weight heparin fractions: structure-function relationship. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19( 1 ):48–54.
  11. Fareed J., Ma Q., Florian M., Maddineni J., Iqbal O., Hoppensteadt D.A., et al. Differentiation of low-molecular-weight heparins: impact on the future of the management of thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2004;30(Suppl 1):89–104.
  12. Nugent M.A. Heparin sequencing brings structure to the function of complex oligosaccharides. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:10301–3.
  13. Adiguzel C., Jeske W.P., Hoppensteadt D., Walenga J.M., Bansal V., Fareed J. Structural and functional characterization of low-molecular-weight heparins: Impact on the development of guidelines for generic products. *Clin Appl Thromb Hemostasis* 2009; 15(2): 137–44.
  14. Lean Q.Y., Patel R.P., Stewart N., Sohal S.S., Gueven N. Identification of pro- and anti-proliferative oligosaccharides of heparins. *Integr Biol (Camb)* 2014;6( 1 ):90–9.
  15. Maddineni J., Walenga J.M., Jeske W.P., Hoppensteadt DA, Fareed J, Wahi R, Bick RL. Product individuality of commercially available low-molecular-weight heparins and their generic versions: therapeutic implications. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(3):267–76.
  16. Walenga J.M., Jeske W., Hoppensteadt D., Cunanan J., Escalante V., Khan H., et al. Comparative Studies On Branded Enoxaparin and a US Generic Version of Enoxaparin. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2012; 120: Abstract 2264.
  17. Jeske W.P., Ackerman P., Drenth A., Walenga J., Bakhos M. Generic versions of branded low molecular weight heparins can be differentiated in biologic and pharmacologic assays [abstract]. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 2):P–M–647.
  18. Jeske W.P., Brubaker A., Hoppensteadt D., Walenga J.M., Ma Q., Fareed J. Differences in the oligosaccharide composition of generic versions of enoxaparin and dalteparin [abstract]. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 2):P–M–670.
  19. Fareed J., Bick R.L., Rao G., Goldhaber S.Z., Sasahara A., Messmore H.L., Hoppensteadt D.A., Nicolaidis A. IACATH; IUA; SASAT; NATF. The immunogenic potential of generic version of low-molecular-weight heparins may not be the same as the branded products. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:5–7.
  20. Bianchini P., Liverani L., Mascellani G., Parma B. Heterogeneity of unfractionated heparins studied in connection with species, source, and production processes. *Semin Thromb Hemost* 1997;23( 1 ):3–10.
  21. Linhardt R.J., Capila I. Heparin-protein interactions. *Angew Chem* 2002;41:390–412.
  22. Lindahl U., Backstrom G., Thunberg L., Leder I.G. Evidence for a 3-O-sulfated D-glucosamine residue in the antithrombin-binding sequence of heparin. *Proc Natl Acad Sci* 1980;77:6551–5.
  23. Petitou M., Lormeau J.C., Choay J. Interaction of heparin and antithrombin III. The role of O-sulfate groups. *Eur J Biochem* 1988;176:637–40.
  24. Kalodiki E., Fareed J. New and generic anticoagulants and biosimilars: safety considerations. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17:136–9.
  25. Gomes M., Ramacciotti R., Hoppensteadt D., Walenga J.M., Lewis B., Thethi I. An open label, non-randomized, prospective clinical trial evaluating the immunogenicity of branded enoxaparin versus biosimilars in healthy volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:66–9.
  26. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular-weight-heparins. EMA/134870/2012.
  27. The World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). [http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOOTHER-APPEUTICS\\_FOR\\_WEBj2APRIL20.2009](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHER-APPEUTICS_FOR_WEBj2APRIL20.2009).
  28. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту? *Клин фармакол тер* 2011;20( 1), 18–20.

# НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: СТРАТЕГИИ КАРДИО-НЕФРОПРОТЕКЦИИ»

Москва. 2013

Разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

### Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

**Сопредседатели:** Моисеев В.С., Мухин Н.А.

**Члены рабочей группы:** Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В.

**Комитет экспертов:** Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А. (президент НОА), Кухарчук В.В., Мартынов А.И. (президент РНМОТ), Моисеев С.В., Оганов Р.Г. (почетный президент РКО), Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Смирнов А.В., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е. (президент РМОАГ), Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В. (президент РКО), Шутов А.М.

Составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по хронической болезни почек, профилактике и лечению атеросклероза, артериальной гипертонии, сахарного диабета и сердечной недостаточности.

### Список сокращений и условных обозначений

АГ	– артериальная гипертония	САД	– систолическое артериальное давление
АД	– артериальное давление	СД	– сахарный диабет
Алс	– альбумин сыворотки крови	СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
БРА	– антагонисты рецепторов ангиотензина II	рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка	СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ДАД	– диастолическое артериальное давление	СН	– сердечная недостаточность
ДИ	– доверительный интервал	СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ДЛП	– дислиппротеинемия, дислипидемия	СРБ	– С-реактивный белок
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ИМ	– инфаркт миокарда	СЭА	– скорость экскреции альбумина
ИМТ	– индекс массы тела	ТХПН	– терминальная хроническая почечная недостаточность
ККр	– клиренс креатинина	УЗИ	– ультразвуковое исследование
Кр	– креатинин сыворотки крови	ФВ	– фракция выброса
ЛЖ	– левый желудочек	ФК	– функциональный класс
МАУ	– микроальбуминурия	ФР	– факторы риска
МРТ	– магнитно-резонансная томография	ХБП	– хроническая болезнь почек
МС	– метаболический синдром	ХПН	– хроническая почечная недостаточность
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства	ХСЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ОКС	– острый коронарный синдром	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ОПП	– острое почечное повреждение	НУНА	– Нью-йоркская ассоциация сердца
ОР	– относительный риск	ЭКГ	– электрокардиография
ПОМ	– поражение органов-мишеней	ЭхоКГ	– эхокардиография
РВГ	– реноваскулярная гипертония		



## ВВЕДЕНИЕ

Первые совместные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» были опубликованы в 2008 г. [1]. За истекшие 5 лет концепция хронической болезни почек (ХБП) была принята мировым медицинским сообществом, а в 2007 г. ХБП была включена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра вместо термина «хроническая почечная недостаточность» [2].

В 2008 г. были разработана и принята концепция кардиоренальных синдромов, выделены 5 типов кардиоренальных взаимодействий [3].

В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сравнимая с распространенностью СД и ИБС, а результаты консорциума по изучению прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) доказали несомненную и самостоятельную ассоциацию расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности и риском развития острого почечного повреждения (ОПП) [4].

Стратегия популяционного и целевого (в группах риска) скрининга КЕЕР (Kidney Early Evaluation Program), стартовавшая в 2000 г., привела к выявлению нарушения функции почек и началу нефропротективной терапии на ранних стадиях, отмечается тенденция к снижению количества пациентов с заболеваниями почек, впервые диагностированных на стадии терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) и нуждающихся в заместительной терапии [5, 6].

За период с 2008 г. завершились несколько крупных рандомизированных клинических исследований, что позволило оценить эффективность и безопасность применения антигипертензивных, гиполипидемических, диуретических препаратов и ультрафильтрации, их комбинированного применения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ХБП, разработать новую стратегию и тактику кардио-нефропротективной терапии.

Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF [7-12] и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений и легли в основу современных международных и национальных рекомендаций по ХБП [13, 14], ОПП [15], артериальной гипертензии [16], кардиоваскулярной профилактике [17] и нарушениям липидного обмена [18, 19].

Основной целью выпуска новой версии национальных междисциплинарных рекомендаций явля-

ется внедрение в клиническую практику ключевых подходов к ранней диагностике ХБП, прогнозированию сердечно-сосудистого риска и риска развития ТХПН, а также принципов эффективной и безопасной терапии больных с кардиоренальной патологией. В рекомендациях даны определения основных терминов и понятий, используемых для характеристики функционального состояния почек, представлены наиболее обоснованные с точки зрения доказательной медицины и применения в широкой клинической практике методы оценки функции почек для стратификации по риску и выбора медикаментозной терапии, предпринята попытка гармонизации национальных рекомендаций с международными руководствами. Рекомендации предназначены для широкого круга врачей различных специальностей: врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, нефрологов и эндокринологов.

## 1. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Хроническая болезнь почек (ХБП)** диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от их характера и этиологии [13, 14].

**Острое почечное повреждение.**

Этот термин был принят в 2004 г. вместо понятия «острая почечная недостаточность», диагностические критерии которой не были четко установлены, вследствие чего оценить реальную распространенность этой патологии было сложно.

В 2012 г. опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ОПП. Диагностическими критериями ОПП являются повышение сывороточного креатинина (Кр) хотя бы на  $>0,3$  мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов либо в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов. Стадия ОПП определяется на основании уровня Кр и/или диуреза (табл. 1).

Риск развития ОПП повышается как в присутствии факторов риска ОПП (критическое состояние больного, сепсис, шок, травмы и ожоги, кардиохирургические и большие хирургические вмешательства, нефротоксичные и рентгенконтрастные препараты, отравления) [20–24], так и при наличии состояний, повышающих восприимчивость пациента к факторам риска ОПП (дегидратация, пожилой возраст, женский пол, негроидная раса, острые и хронические заболевания, сахарный диабет, рак, анемия, проводимая терапия) [25–33]. Пациенты с риском развития ОПП нуждаются в тщательном контроле уровня Кр и диуреза, при этом частота и длительность мониторинга определяются индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации.

Стадии острого почечного повреждения [15]

Стадия	Критерии креатинина сыворотки*	Критерии диуреза*
1	Повышение Кр в 1,5–1,9 раза от исходного уровня или на >0,3 мг/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час в течение 6–12 часов
2	Повышение Кр в 2,0–2,9 раза от исходного уровня	<0,5 мл/кг/час в течение >12 часов
3	Повышение Кр в 3,0 раза от исходного уровня или на >4,0 мг/дл (>353,6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или снижение СКФ <35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> у пациентов младше 18 лет	<0,3 мл/кг/час за >24 часа или анурия >12 часов

Примечание: \*–ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев.

Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев для оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП.

## 2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Определение.** Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек, которые сохраняются в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом кате-

гории СКФ (табл. 2) и уровня альбуминурии (табл. 3), поскольку СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3 стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [13, 14].

Таблица 2

Классификация ХБП по уровню СКФ [13, 14]

Стадия	Уровень СКФ(мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60–89	Незначительно сниженная*
C3а	45–59	Умеренно сниженная
C3б	30–44	Существенно сниженная
C4	15–29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)*

Примечание: \*–В отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. \*\*–Если пациент получает заместительную почечную терапию следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТХПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой в любом диапазоне СКФ [4, 34]. Анализ имеющихся данных о взаимосвязях между рСКФ, альбуминурией и исходами ХБП в общей популяции, среди пациентов высокого риска и с диагностированной ХБП (всего более миллиона человек) подтвердил ассоциацию низкого уровня СКФ и повышенной мочеиспускательной экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела

от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста [35]. Таким образом, расчет СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

В случае сохранной или повышенной СКФ, а также у больных с ее начальным снижением (60 ≤ СКФ < 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) для диагноза ХБП необходимо присутствие признаков повреждения почек (альбуминурия ≥ 30 мг/сут или отношение альбумин/креатинин в моче (А/Кр) ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль], изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе). При СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ХБП диагностируется



даже при отсутствии маркеров повреждения почек (табл. 5).

Диагностическими критериями ХБП являются: признаки почечного повреждения, выявленные при лабораторном или инструментальном исследовании, и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 4).

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологи-

ческой классификации болезней почек, основанной на морфологических изменениях в почках. В диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), стадию ХБП как по уровню СКФ, так и альбуминурии (табл. 5).

Таблица 3

## Классификация ХБП по уровню альбуминурии [13, 14]

Категория	Ал/Кр мочи		СЭА(мг/24 час)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3–30	30–300	30–300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

*Примечание:* СЭА – скорость экскреции альбумина, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, \*–включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль]).

Таблица 4

## Диагностические критерии ХБП\* [13, 14]

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥30 мг/г (≥3 мг/ммоль)] Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах исследования Трансплантация почки в анамнезе.
Снижение СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (категории СКФ 3а-5)

*Примечание:* \*–если они сохраняются более 3 месяцев; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин.

Таблица 5

## Примеры диагностических заключений с учетом категорий СКФ и альбуминурии

Клиническая ситуация	Диагноз	Комментарий
Пациент 56 л., 10 лет СД 2 типа, контролируемая АГ, ХСН, НвА1с 8.5%, Алс 22 г/л, 6 месяцев СЭБ 4–6 г/сут, рСКФ 52 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> .	Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия. Нефротический синдром. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. Целевой НвА1с <8,0%. ХБП С3а А3.	Показана консультация и наблюдение нефролога, эндокринолога, кардиолога. Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН очень высокий.
Пациент 72 л., леченная АГ (АД <140/90 мм рт. ст.), А/Кр 50 мг/ммоль >3 мес., рСКФ 65 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> .	Гипертоническая болезнь 2 ст, риск 3. ХБП С2 А2.	Наблюдение кардиолога/терапевта. Риск ТХПН умеренный.
Пациентка 62 л., анамнез хр. пиелонефрита, А/Кр 0.25 мг/ммоль, ЛУ-2–3 п/зр, рСКФ 82 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , по УЗИ деформация ЧЛС, синусные кисты	Хр. пиелонефрит вне обострения. ХБП С2 А2.	Наблюдение терапевта. Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН низкий.
Пациент 42 л, морфологически подтвержденный мезангиокапиллярный ХГН, АГ (160/110 мм рт ст) Алс 24 г/л, рСКФ 10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> .	Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Нефротический синдром. Артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. ХБП 5д (постоянный гемодиализ с 12.05.2010).	Наблюдение и лечение у нефролога диализного центра. Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН очень высокий.
Пациентка 38 лет, диагностирован поликистоз почек, отягощенный семейный.		
Анамнез, А/Кр 250 мг/ммоль, рСКФ 29 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> .	Поликистозная болезнь взрослых. ХБП С4 А2.	Наблюдение и лечение у нефролога Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН очень высокий.

*Примечание:* СЭБ – суточная экскреция белка, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, \*–включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль]), СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В 2007 г. были внесены изменения в МКБ-10 термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код №18). Коды №18,1–№18,5 были присвоены стадиям ХБП, а код №18,9 предназначен для обозначения ХБП с неуточненной стадией (табл. 6), что позволит статистически достоверно оценить распространенность ХБП при условии, что соответствующие коды будут учитываться во всех случаях, когда эта патология будет фигурировать в диагнозе [2].

Таблица 6

**Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10 (с изменениями от октября 2007 г.) [2, 14]**

Стадии ХБП	Код МКБ-10
C1	№ 18,1
C2	№ 18,2
C3a	№ 18,3
C3b	
C4	№ 18,4
C5	№ 18,5
Стадия не уточнена	№ 18,9

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП имело важные последствия. За десять лет, прошедших с момента введения концепции ХБП, значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения.

После введения в практику автоматического репортирования лабораториями рСКФ, количество первичных обращений к нефрологам по поводу ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) увеличилось на 68,4% (95% ДИ, 65,7%–71,2%), особенно среди пациентов с более выраженной дисфункцией почек, женского пола, среднего и старшего возраста, наличием АГ, СД 2-го типа и других сопутствующих заболеваний [36].

Использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТХПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) (табл. 7).

Таблица 7

**Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии [13]**

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

**Примечание:** \* – Низкий риск – как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. \*\* – Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКD-EPI.



### 3. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

#### 3.1. Скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКD-EPI, в которой используются элементарные демографические параметры (пол, возраст, раса, Кр сыворотки). Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты в сравнении с другими формулами, сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , в том числе и при сохранной функциональной способности почек [37]. Показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня Кр сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и

ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП (табл. 8).

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ у пожилых и больных СД. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С.

Измерение 24-часового клиренса Кр (проба Реберга–Тареева) в настоящее время рекомендуется использовать в особых клинических ситуациях: беременность, крайние значения возраста и размеров тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек, оценка функции почек перед назначением нефротоксичных препаратов.

Таблица 8

Формула СКD-EPI, 2009 г., модификация 2011 г.\*

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	$\leq 0,7$	$144 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,7 - 0,328$
Белые и остальные	Женский	$> 0,7$	$144 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,7 - 1,21$
Белые и остальные	Мужской	$\leq 0,9$	$141 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,9 - 0,412$
Белые и остальные	Мужской	$> 0,9$	$141 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,9 - 1,21$
Азиаты	Женский	$\leq 0,7$	$151 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,7 - 0,328$
Азиаты	Женский	$> 0,7$	$151 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,7 - 1,21$
Азиаты	Мужской	$\leq 0,9$	$149 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,9 - 0,412$
Азиаты	Мужской	$> 0,9$	$149 \cdot (0,993)^{\text{Возраст}} \cdot \text{Кр} / 0,9 - 1,21$

Примечание: не приведены формулы для негроидной расы, испаноамериканцев и индейцев.

Для расчета СКФ по формуле СКD-EPI можно воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете ([http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm), [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm)), специальными приложениями для мобильных телефонов (QxMDCalculator), номограммами.

#### 3.2. Экскреция белка с мочой

Существуют качественные и количественные методы оценки экскреции белка с мочой. Качественное определение экскреции белка с мочой для первоначальной оценки состояния почек выполняют с использованием тест-полосок. У пациентов с положительным тестом (1+ или более) следует оценивать экскрецию белка с мочой количественными методами – соотношением белок/Кр или Ал/Кр, в течение 3 месяцев.

Пациентов с двумя или более положительными количественными тестами с интервалом от одной до двух недель следует рассматривать как имею-

щих персистирующую патологическую экскрецию белка с мочой и проводить дальнейшее обследование и лечение. Мониторинг экскреции белка с мочой следует осуществлять количественными методами.

*Методы определения экскреции альбумина с мочой.*

Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы.

Альтернативным методом количественной оценки протеинурии служит измерение отношения белок/Кр или Ал/Кр в произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка (СЭА).

Выделяют три категории альбуминурии: А1 – отношение А/Кр  $< 30$  мг/г ( $< 3$  мг/ммоль) – норма или незначительное повышение; А2 – отношение А/Кр 30–300 мг/г (3–30 мг/ммоль) – умеренное по-

вышение; АЗ – отношение А/Кр  $>300$  мг/г ( $>30$  мг/ммоль) – значительное повышение (табл. 3).

Использование терминов «нормоальбуминурия», «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия» в настоящее время представляется нежелательным.

Принимая во внимание то, что существует ряд факторов, приводящих к ложноположительным или ложноотрицательным результатам тестов на протеинурию/альбуминурию, трактовать результаты исследования экскреции белка с мочой следует с учетом результатов общего анализа мочи.

#### 4. СКРИНИНГ ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития необходимо рассчитать СКФ по формуле СКD-EPI и определить отношение

Ал/Кр в моче (табл. 3). При выявлении патологического значения хотя бы одного из показателей, необходимо повторить исследование через 3 месяца ХБП диагностируется в случае подтверждения патологического значения хотя бы одного из них.

**Алгоритм определения нарушения функции почек [13]**

- Определить уровень Кр сыворотки и рассчитать СКФ по формуле СКD-EPI. Если  $rСКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, повторить исследование через 3 месяца или ранее.
- В случайной порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр  $>30$  мг/г ( $>3$  мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее.
- Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.
- Если значения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или отношение Ал/Кр  $>30$  мг/г ( $>3$  мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца: диагностируется ХБП; показано лечение в соответствии с рекомендациями; если СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или быстро снижается или отношение Ал/Кр  $>300$  мг/г ( $>30$  мг/ммоль), пациента следует направить к нефрологу.
- Если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно.

#### 5. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой летальности в последние десятилетия, ССЗ остаются основной причиной заболеваемости, смерти и инвалидизации как в развитых, так и в развивающихся странах. ССЗ – самая частая причина

смерти при ХБП, а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти.

Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (гипертонию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и «нетрадиционные» почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохраненной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [38]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых событий составила 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возростала почти вдвое при 3–4 стадиях [39]. Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. При ТХПН частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка и ишемической болезни сердца составляет соответственно около 75 и 40%. Более половины смертей при ТХПН связаны с ССЗ [40, 41].

В свою очередь, вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. Было показано, что сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохраненной функции почек, а более трети больных, перенесших инфаркт миокарда, соответствуют критериям ХБП 3–5 стадии [42–44]. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA [45].

По данным различных популяционных регистров и исследований распространенность почечной патологии составляет 10–13%, достигая в группах высокого риска 20%. При этом рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет их вторичного поражения в рамках АГ и СД. Смерть, обусловленная сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями, в 10–20 раз чаще встречается среди больных с ХБП, чем в популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25–100 раз выше, чем риск ТХПН [46–48].

На стадии ТХПН частота выявления гипертрофии левого желудочка и ИБС составляет около 75 и 40% соответственно, а примерно у половины пациентов с ТХПН развивается инфаркт миокарда в течение двух лет от начала диализа [49].

Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска.

Почечная дисфункция ассоциируется также с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аортокоронарном шунтировании.

Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ХБП, должно стать признание ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений, а пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска.

Соответственно, пациенты с ХБП и ИБС, сердечной недостаточностью, имеющие высокий риск осложнений, должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний (табл. 9). В то же время при проведении терапии, особенно сердечной недостаточности, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

Следует иметь в виду, что при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКФ категории 3а–5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов могут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины (IV).

Таблица 9

**Терапевтические стратегии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП [17]**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска ССЗ	I	A
При лечении ИБС у больных ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*	I	A
Антитромботическая терапия может назначаться больным ХБП с высоким риском ССО, если не повышен риск кровотечения*	2	B
Лечение СН при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП*	2	A
При болях в грудной клетке больные ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП	1	B

*Примечание:* ССО – сердечно-сосудистые осложнения; СН – сердечная недостаточность, \* – необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ.

### 5.1. Артериальная гипертония

Наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между АГ и ХБП/ТХПН. В международных рекомендациях ESH-ESC 2013 г. по АГ был изменен почечный раздел [16], сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП (табл. 10). Так, в рубриках «Поражение органов-мишеней» и «Ассоциированные клинические состояния» исключены диагностические критерии по Кр сыворотки, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ 30–60

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (3 стадии) относятся к имеющим поражение органов-мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 4–5 стадий) – ассоциированные клинические состояния.

Анализ результатов исследований, в которых больные ХБП были рандомизированы для достижения более низкого (<125–130 мм рт. ст.) и более высокого (<140 мм рт. ст.) целевого уровня систолического АД, не выявил различий между группами по риску развития почечной недостаточности или смерти.

С позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропа-

тацией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт. ст. (IIaB), а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт. ст. при условии мониторинга динамики СКФ (IIbB). Целевой

уровень диастолического АД составляет <90 мм рт. ст. для всех пациентов, а для больных с СД следует рассматривать уровни между 80 и 85 мм рт. ст. (IA), которые обычно хорошо переносятся и безопасны.

Таблица 10

**Изменения диагностических критериев поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний в рекомендациях по артериальной гипертензии ESH-ESC**

	2007 [50]	2013 [16]
<b>Поражение органов-мишеней (почечный раздел)</b>		
Незначительное повышение Кр сыворотки	Мужчины: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл); Женщины: 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл)	Нет
Низкая СКФ или клиренс Кр	<60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ХБП с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Микроальбуминурия	30–300 мг/24 час или А/Кр в моче: ≥ 22 мг/г (у мужчин) или ≥ 31 мг/г (у женщин)	30–300 мг/24 час или А/Кр 30–300 мг/г, 3,4–34 мг/ммоль (преимущественно в утренней разовой порции мочи)
<b>Ассоциированные клинические состояния. Заболевания почек</b>		
Почечная недостаточность	Кр сыворотки >133 мкмоль/л у мужчин, >124 мкмоль/л у женщин	ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Протеинурия	> 300 мг/24 час	> 300 мг/24 час

*Примечания:* Кр – креатинин, А/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Расчет СКФ и определение МАУ у больных АГ являются доступными, воспроизводимыми маркерами поражения органов-мишеней с высокой прогностической значимостью, выгодным соотношением «стоимость–эффективность» [16]. В соответствии с новыми рекомендациями всем больным АГ рекомендуется измерение Кр сыворотки и расчет СКФ (IB), оценка белка в моче с использованием тест-полоски (IB). МАУ следует оценивать в разовой порции мочи по отношению А/Кр (IB).

Микроальбуминурия является доказанным предиктором развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а ее снижение, по данным рандомизированных клинических исследований, признается терапевтической целью кардио-нефропротективной стратегии. Однако, в настоящее время мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. Убедительно показано, что блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении МАУ.

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии.

В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) комбинация ингибитора АПФ с блокатором кальциевых каналов по сравнению с комбинацией ингибито-

ра АПФ с тиазидным диуретиком была более эффективна в отношении предотвращения удвоения Кр сыворотки, но менее эффективна в отношении профилактики протеинурии [51].

В исследовании ADVANCE (Actionin Diabetes and Vascular Disease: Preterax and MR Controlled Evaluation) у больных с сахарным диабетом добавление фиксированной комбинации периндоприла 4мг/индапамида 1,25 мг к обычной антигипертензивной терапии ассоциировалось как со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, коронарных осложнений, так и со снижением почечных осложнений (на 21%;  $p < 0,0001$ ), в основном за счет снижения риска развития МАУ (на 21%;  $p < 0,0001$ ), замедления прогрессирования МАУ до макроальбуминурии (на 31%,  $p = 0,0074$ ). Эффект лечения не зависел от уровня исходного АД. На основании результатов исследования ADVANCE фиксированная комбинация Нолипрел-Форте получила новое показание для применения: у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний [52].

Комбинация двух блокаторов РААС, хотя и более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, не рекомендуются при ХБП со СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, учитывая риск снижения функции почек и гиперкалиемии [53, 54]. Основные терапевтические стратегии у больных АГ с ХБП суммированы в табл. 11.

**Терапевтические стратегии у больных артериальной гипертензией и ХБП [16]**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Следует рассматривать снижение систолического АД <140 мм рт. ст.	IIa	B
Целевое диастолическое АД <90 мм рт. ст. для всех больных, <85 мм рт. ст. при СД.	I	A
При наличии явной протеинурии можно рассмотреть снижение систолического АД <130 мм рт. ст. при условии мониторингования изменений рСКФ.	IIb	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии.	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами.	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС, хотя потенциально более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется.	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии.	III	C

В некоторых исследованиях было показано, что регресс признаков поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии отражает снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и позволяет оценить эффективность избранной терапевтической стратегии. Такая лекарственно обусловленная ассоциация была вы-

явлена в отношении регресса признаков ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ, протеинурии и МАУ [55–59]. Представляется целесообразным мониторировать выраженность изменений органов-мишеней на фоне проводимой терапии, выбрав наиболее информативные и доступные методы исследования (табл. 12).

Таблица 12

**Изменение состояния органов-мишеней на фоне терапии: чувствительность, время и прогностическое значение**

Маркер ПОМ	Чувствительность к изменениям	Время изменения	Прогностическое значение изменений
ГЛЖ/ЭКГ	Низкая	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/ЭХО	Средняя	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/МРТ	Высокая	Среднее (>6 месяцев)	Нет данных
рСКФ	Средняя	Очень медленно (годы)	Нет данных
Протеинурия	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Среднее
Толщина интима-медиа сонной артерии	Очень низкая	Медленно (>12 месяцев)	Нет
СРПВ	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Ограниченные данные
Лодыжечно-плечевой индекс	Низкая	Нет данных	Нет данных

*Примечание:* ПОМ – поражение органов-мишеней, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) было показано, что прием аспирина ассоциировался со значимым снижением сердечно-сосудистых событий, в том числе и риска смерти, эта связь была особенно заметной у пациентов с АГ и рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом риск кровотечений был значительно ниже, чем положительные сердечно-сосудистые эффекты [60]. Таким образом, сохраняют свою силу рекомендации ESH-ESC 2007 г.: низкие дозы аспирина показаны пациентам с контролируемой АГ и анамнезом сер-

дечно-сосудистых осложнений (ССО), о назначении его следует подумать так же у пациентов с АГ и сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском [50].

## 5.2. Нарушения липидного обмена

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профи-

лактике 2011 г. и диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. пациенты с ХБП (определяемой по СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных ССО, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска [19, 61]. Однако представляется, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и очень высокого (СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) риска в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ. Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий предлагают в качестве целевых уровни ХС-ЛПНП  $<2,5$  ммоль/л для больных ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и  $<1,8$  ммоль/л для больных ХБП с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [17, 18].

Вторичный анализ, анализ подгрупп и мета-анализ результатов крупных статиновых исследований демонстрируют эффективность и безопасность терапии статинами в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений в популяции больных с ХБП 1-3 стадии. Данные об эф-

фективности и безопасности липидмодифицирующей терапии у больных ХБП 4 стадии до недавнего времени отсутствовали. Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании высоких доз статинов или комбинированной гиполипидемической терапии, что объясняет настороженность в отношении риска развития миопатии и обосновывает применение комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимиба у больных с тяжелыми нарушениями функции почек.

В рандомизированном исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у больных ХБП комбинированная терапия симвастатином 20 мг и эзетимибом 10 мг по сравнению с плацебо привела к снижению уровня ХС-ЛПНП на 0,85 ммоль/л и соответствующему снижению риска основных атеросклеротических осложнений на 17% [62]. На основании результатов исследования SHARP Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации зарегистрировало новое показание для препарата ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб) в дозе 20/10 мг – профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Рекомендации по липидмодифицирующей терапии у больных ХБП суммированы в табл. 13.

Таблица 13

**Рекомендации по проведению липидмодифицирующей терапии у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 2–4, СКФ 15–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [17, 19]**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХБП является эквивалентом ИБС по сердечно-сосудистому риску, поэтому в этой группе пациентов снижение уровня ХС-ЛПНП является основной целью терапии.	I	A
Снижение уровня ХС-ЛПНП способствует снижению риска развития ССЗ у пациентов с ХБП.	IIa	B
Следует рассмотреть назначение статинов для замедления прогрессирования почечной дисфункции и предотвращения развития ТХПН, требующей проведения диализа.	IIa	C
Так как статины оказывают положительное влияние на протеинурию ( $>300$ мг/день), их назначение следует рассмотреть пациентам с ХБП 2–4 стадии.	IIa	B
При умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня ХС-ЛПНП $<2,5$ ммоль/л при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> и $<1,8$ ммоль/л при СКФ $<30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> .	IIa	C

**5.3. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа**

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, а также о ведущей роли обменных нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Скринингу на наличие умеренной альбуминурии подлежат те же лица, у которых необходим прицельный поиск ССЗ, особенно страдающие метаболическим синдромом (МС). МС увеличивает вероятность развития ХБП не менее чем в 2,6 раза, однако и каждая из его

составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ, сочетание же пяти компонентов увеличивает риск почти в 6 раз. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом синдроме является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, активация симпатической нервной системы и РААС, гиперурикемия и развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к стойкой вазоконстрикции и активации тромбогенеза [63, 64].

Изучение взаимосвязей ХБП с МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции определяется, главным образом, нефропатиями метаболического генеза – диабетического, уратного, ассоциированного с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом. Факторы, приводящие к их развитию, во многом связаны с особенностями образа жизни, их своевременное и, по возможности, полное устранение представляет собой один из основных подходов к глобальной профилактике ХПН.

Ожирение, особенно абдоминальное, является самостоятельным ФР необратимого ухудшения функции почек: увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10% обуславливает увеличение вероятности стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза, что связано с развитием относительной олиgoneфронии при ожирении [65]. Патогенетические механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов и, прежде всего, лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Неуклонный рост популяции больных СД 2-го типа во всем мире, недостаточный, в большинстве

случаев, контроль АГ и компенсации диабета, делает диабетическую нефропатию в настоящее время первой по частоте причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН).

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз и гангрены нижних конечностей – в 20 раз в сравнении с пациентами, не страдающими АГ. При неконтролируемой АГ (САД > 140 мм рт. ст.) функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год [66].

Частота сердечно-сосудистых событий на 100 человеко-лет среди пациентов без диабета и ХБП составила 14,1, при наличии ХБП – 35,7, а при сочетании ХБП и СД – 49 случаев. При застойной ХСН частота событий возрастает еще более драматически – с 8,6 до 30,7 при наличии ХБП и до 52,3 случаев на 100 человеко-лет в случае сочетания ХБП и СД [67].

У пациентов с ХБП и диабетом контроль гликемии является частью нефро- и кардиопротективной стратегии, наравне с антигипертензивной и гиполипидемической терапией, с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и замедления прогрессирования ХБП.

Для предупреждения и замедления прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений диабета, в том числе и диабетической нефропатии, согласно национальному руководству по СД [68], у пациентов рекомендуется поддерживать гликированный гемоглобин на индивидуально выбранном уровне с учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска развития тяжелых гипогликемических состояний (табл. 14).

Таблица 14

**Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [68]**

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии.	<6,5 %	<7,0 %	<7,5 %
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии.	<7,0 %	<7,5 %	<8,0 %

*Примечание:* ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

При назначении сахароснижающей терапии больным СД с диабетической нефропатией необходима оценка функции почек и, при необходимости, коррекция дозы препаратов при СКФ <60 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup> (табл. 15). Необходимо также помнить о повышении риска развития гипогликемии при инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек, что требует снижения дозы инсулина.

Гиперурикемия, не являясь признанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, выступает как маркер риска АГ, дислипидемии, снижения СКФ, избыточного применения мочегонных

препаратов в популяции. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, а у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается ГЛЖ. Вместе с тем определяется сильная независимая связь уровня мочевой кислоты с риском развития сердечно-сосудистой патологии у женщин в сравнении с мужчинами, у представителей черной расы в сравнении с белой, а также у больных с АГ или застойной сердечной недостаточностью в сравнении с общей популяцией.

## Применение сахароснижающих препаратов при ХБП [13, 68, 69]

Препарат	Умеренная ХБП		Тяжелая ХБП	ТХПН
	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	45–60	30–45	15–30	<15 или диализ
Метформин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Нежелательно, но возможно при стабильной СКФ	Не показан
Глибенкламид	Не показан			
Гликлазид и гликлазид МВ	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	Не показан
Глимепирид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Гликвидон	Коррекции дозы не требуется			
Глипизид и глипизид ГИТС	Коррекции дозы не требуется			
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Натеглинид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Пиоглитазон	Коррекции дозы не требуется			
Росиглитазон	Коррекции дозы не требуется			
Ситаглиптин	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Вилдаглиптин	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Саксаглиптин	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется			
Эксенатид	Коррекции дозы не требуется		Не показан	
Лираглутид	Коррекции дозы не требуется, применять с осторожностью		Не показан	
Акарбоза	Коррекции дозы не требуется		Не показан	
Инсулины*	Коррекция дозы не требуется			

Примечание: \* – при прогрессировании ХБП снижается потребность в инсулине, что может привести к гипогликемии.

Кроме того, гиперурикемия является одним из наиболее распространенных факторов риска развития почечного повреждения. Повреждающее действие повышенных уровней мочевой кислоты связано, по-видимому, с инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации [70, 71].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы определенно высказаться в пользу назначения препаратов, снижающих содержание мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с симптомной или бессимптомной гиперурикемией с целью затормозить прогрессирование или предотвратить развитие ХБП.

#### 5.4. Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25 до 60%. Сочетание ХСН и ХБП описывается термином «хронический кардиоренальный синдром 2-го типа».

Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимым, чем тяжесть СН и фракция выброса левого желудочка

(ФВ ЛЖ). При СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии ПН возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции – в 2,9 раза.

При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера – роста концентрации натрийуретических пептидов в плазме [72, 73].

У больных с ХСН, особенно при уже имеющих признаках почечной дисфункции, нередко прогрессирующее нарастание сывороточного Кр наблюдаются после назначения блокаторов РААС и спиронолактона. Именно нарушение функции почек в наибольшей степени ограничивает применение этих классов препаратов у больных с ХСН, что всегда приводит к значительному снижению эффективности лечения последней, особенно с позиции улучшения долгосрочного прогноза. Следует подчеркнуть высокий риск дальнейшего ухудшения функции почек при ХСН, обусловленной назначением ИАПФ в больших дозах без должного контроля Кр и калия сыворотки, передозировкой петлевых или тиазидных диуретиков, применением некоторых антибактериальных препаратов, рентген-контрастных агентов, а также нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).



Как уже указывалось выше, у пациентов с ХСН и ХБП проводимая терапия должна соответствовать требованиям современных рекомендаций [13], однако необходим тщательный контроль функции почек, а лечение следует начинать с назначения минимальных доз препаратов (табл. 16).

**Алгоритм назначения блокаторов РААС (ИААПФ и БРА) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:**

- Противопоказаны при двухстороннем стенозе почечных артерий, беременности анамнезе ангионевротического отека.
- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.
- Назначение блокаторов РААС требует особой осторожности, если уровень калия  $>5,0$  ммоль/л, уровень креатинина  $>221$  мкмоль/л

( $>2,5$  мг/дл) или рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или САД  $<90$  мм рт.ст.

- Начинать лечение с минимальных доз (табл. 16).
- Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно у больных в стационаре при тщательном мониторинговании состояния больного и функции почек.
- Следует стремиться к достижению целевых или, по крайней мере, максимально переносимых доз препаратов (табл. 16).
- Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и через 1–2 недели после последнего повышения дозы, после чего – 1 раз в 4 месяца.

Таблица 16

**Дозирование болезнь-модифицирующих препаратов при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда с коррекцией по СКФ [74, 75]**

Препарат	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )		
			$>50$	10–50	$<10$
ИААПФ • Каптоприл	6,25 мг × 3 р/сут	50 мг × 3 р/сут	100	75	50
• Эналаприл	2,5 мг × 2 р/сут	10–20 мг × 2 р/сут	100	75–100	50
• Лизиноприл	2,5–5,0 мг/сут	20–35 мг/сут	100	50–75	25–50
• Рамиприл	2,5 мг/сут	5 мг/сут	100	50–75	25–50
• Трандолаприл	0,5 мг/сут	4 мг/сут	100	50–100	50
БРА • Кандесартан	4–8 мг/сут	32 мг/сут	Коррекции дозы не требуется		
• Валсартан	40 мг × 2 р/сут	160 мг × 2 р/сут я			
• Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут			
Бета-блокаторы • Бисопролол	1,25 мг/сут	10 мг/сут	100	75	50
• Карведилол	3,125 мг × 2 р/сут	25–50 мг × 2 р/сут	Коррекции дозы не требуется		
• Метопролол (CR/XL)	12,5–25 мг/сут	200 мг/сут			
• Небиволол	1,25 мг/сут	10 мг/сут	100	100	50
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов • Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут	Не показан при СКФ $<50$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
• Спиринолактон	25 мг/сут	25–50 мг/сут	Не показан при СКФ $<30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		

**При ухудшении функции почек или развитии гиперкалиемии:**

- При назначении блокаторов РААС следует ожидать некоторого ухудшения функции почек и повышения уровня калия; если изменения незначительны и бессимптомны, никаких изменений терапии не требуется.
- Повышение уровня креатинина менее, чем на 50% от исходного или до уровня  $<266$  мкмоль/л (3 мг/дл), снижение рСКФ до 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, повышение калия до  $\leq 5,5$  ммоль/л допустимо.
- При повышении уровней мочевины, креатинина или калия следует оценить возмож-

ность отмены нефротоксичных (прежде всего НПВС, аминогликозидов) и калийсодержащих и калийсберегающих препаратов, при отсутствии признаков застоя – уменьшения дозы диуретиков.

- Если уровни креатинина и калия превышают указанные выше значения несмотря на изменения в терапии, следует уменьшить дозу блокатора РААС в 2 раза и оценить уровни креатинина и калия через 1–2 недели.
- При повышении уровня калия  $>5,5$  ммоль/л, креатинина более, чем на 100% или  $>310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ  $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> блокаторы РААС следует отме-

нить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

- Уровни креатинина и калия следует мониторировать до их стабилизации.

**Алгоритм назначения диуретиков пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:**

- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.

• Назначение диуретиков требует особой осторожности, если уровень креатинина  $>221$  мкмоль/л ( $>2,5$  мг/дл) или рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поскольку может привести к ухудшению функции почек (или не дать диуретического эффекта).

• Комбинация с ИАПФ или БРА может привести к гипотонии.

• Комбинация с другими диуретиками (петлевые+тиазидные) повышает риск гиповолемии, гипотонии, гипокалиемии и ухудшения функции почек.

• Комбинация с НПВС уменьшает диуретический эффект.

• Начинать лечение с минимальных доз (табл. 17).

• Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1–2 недели после начала терапии и после повышения дозы.

**При ухудшении функции почек:**

- Исключить гиповолемию/дегидратацию.
- Отменить нефротоксичные препараты.
- Воздержаться от назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов.
- При использовании комбинации петлевого и тиазидного диуретика, отменить тиазидный диуретик.

• При необходимости – уменьшить дозу ИАПФ/БРА.

**Алгоритм назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:**

• Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови.

• Назначение АМР требует особой осторожности, если уровень калия  $>5,0$  ммоль/л, уровень креатинина  $>221$  мкмоль/л ( $>2,5$  мг/дл) или рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

• Начинать лечение с минимальных доз (табл. 16, 17).

• Повышение дозы, если необходимо, следует начинать через 4–8 недель от начала терапии.

• Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или повышения дозы, затем – на 8 и 12 неделе, через 6, 9 и 12 месяцев, после чего – 1 раз в 4 месяца.

• Если уровень калия  $>5,5$  ммоль/л, уровень креатинина  $>221$  мкмоль/л ( $>2,5$  мг/дл) или рСКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, следует уменьшить дозу в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина.

• Следует избегать комбинации с калийсодержащими и калийсберегающими диуретиками (амилорид, триамтерен) и нефротоксичными препаратами (НПВС) некоторые заменители соли содержат значительное количество калия.

• Комбинация АМР одновременно с ИАПФ и БРА противопоказана.

• При повышении уровня калия  $>6,0$  ммоль/л, креатинина  $>310$  мкмоль/л (3,5 мг/дл), снижении рСКФ  $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу.

Таблица 17

**Дозирование диуретиков при острой и хронической сердечной недостаточности (с сохранной и сниженной фракцией выброса) с коррекцией по СКФ [74, 75]**

Не рекомендуется при СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Препарат	Начальная доза (мг)	Обычная доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )				
			>50	10–50	<10		
Петлевые • Фуросемид	20–40 мг	40–240 мг	Коррекция дозы не требуется				
• Буметанид	0,5–1,0 мг	1–5 мг тся					
• Торасемид	5–10 мг	10–20 мг					
Тиазидные • Гидрохлортиазид	25 мг	12,5–100 мг	Не рекомендуется при СКФ $<30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>				
• Метолазон	2,5 мг	2,5–10 мг	Коррекции дозы не требуется				
• Индапамид	2,5 мг	2,5–5 мг	Не эффективен при СКФ $<10$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>				
Калий сберегающие	+ИАПФ/ БРА	–ИАПФ/ БРА	+ИАПФ/ БРА	–ИАПФ/ БРА	Не показан при		
• Спиринолактон/эплеренон	12,5–25	50	50	100–200	СКФ $<30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> / $<50$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
• Амилорид	2,5	5	5-10	10–20	100	50	0
• Триамтерен	25	50	100	200	Не рекомендуется при СКФ $<50$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		



У трети больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и в 25–70% случаев острой декомпенсации ХСН (ОЛХСН) развивается ОПП, сочетанное повреждение сердца и почек описывается термином острый кардиоренальный синдром 1-го типа (ОКРС) [76].

Установлено, что у больных с ОДХСН развитие ОПП ассоциируется с более продолжительной госпитализацией и большей частотой повторных госпитализаций по поводу ХСН, прогрессированием ХБП, повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Нарушение функции почек лимитирует назначение этой популяции больных блокаторов РААС и АМР, а нарастающая уремия и гипергидратация могут привести к необходимости проведения ЗПТ. Среди пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, 33% имеют диагноз ХСН, смертность у этих пациентов значительно выше, чем у больных с ТХПН без признаков ХСН. Проведение диализа при тяжелой сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов с наличием других сопутствующих заболеваний, представляет сложную задачу и не всегда приводит к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни.

#### 5.5. Острый коронарный синдром

Нарушение функции почек встречается у 30–40% пациентов с острым коронарным синдромом

(ОКС), а при кардиогенном шоке у 70% пациентов [77]. Снижение СКФ <60 мл/мин является независимым предиктором (OR 2,13, 95% CI 1,7–2,6) смерти от ОИМ, рецидива ИМ, развития сердечной недостаточности, инсульта и кровотечений при ОКС как с подъемом сегмента ST (ОКСп ST), так и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ОКС [78].

Результаты объединенного анализа регистров больных с ОКС в рамках исследований группы TIMI (TIMI 11A и B, TIMI 12, OPUS-TIMI 16 и TACTICS-TIMI18) свидетельствуют о том, что снижение СКФ ассоциировано с повышением 30-дневной (OR 1,19, 95% CI 1,12–1,27, p<0,001) и 6-месячной (OR 1,16, 95% CI 1,11–1,22, p<0,001) смертности [79].

Пациенты с ОКС и ИМ, имеющие нарушение функции почек, часто не получают адекватную терапию [80, 81], что объясняется как отсутствием данных о клинических исследованиях в этой популяции, так и высоким риском осложнений, прежде всего кровотечений и дальнейшего ухудшения функции почек. Есть данные, что у больных ХПН часто развиваются кровотечения вследствие передозировки антитромботических препаратов, дозы которых, преимущественно почечным путем выведения, нуждаются в коррекции с учетом функционального состояния почек (табл. 18) [82–84].

Таблица 18

Начальные дозы антитромботических препаратов при ХБП [80] (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

Препарат	Рекомендации
Аспирин	Изменения дозы не требуется
Клопидогрель	Изменения дозы не требуется
Прасургрель	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТХПН/диализе
Трисагрелор	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТХПН/диализе
Эноксапарин	Не требуется изменения болюсной дозы. После тромболитика при ККр <30 мл/мин вводится обычная доза п/к 1 раз/сут
Нефракционированный гепарин	Не требуется изменения болюсной дозы
Фондупаринукс	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТХПН/диализе
Бивалирудин	• При СКФ 30–59 мл/мин начальную скорость введения следует снизить до 1,4 мг/кг/час. Болюсная доза не требует изменения • При СКФ <30 мл/мин и у пациентов на диализе противопоказан
Абциксимаб	Рекомендации отсутствуют. Тщательная оценка риска кровотечения
Эптифибатид	• При СКФ ≥30, но <50 мл/мин в/в болюсная доза – 180 мкг, затем непрерывная инфузия в дозе 1,0 мкг/кг/мин • При СКФ <30 мл/мин противопоказан
Тирофибан	При СКФ <30 мл/мин инфузионная доза снижается до 50%

Примечание: ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность, ККр – клиренс креатинина, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, п/к – подкожное введение, в/в – внутривенное введение.

Снижение функции почек предрасполагает к неблагоприятным исходам процедур реваскуляризации миокарда. Интраоперационная смертность при аортокоронарном шунтировании (АКШ) у боль-

ных со стойким ухудшением функции почек возрастает более чем в 7 раз. Влияние СКФ на смертность больных, перенесших АКШ, остается значимым и при длительном (>15 лет) наблюдении.

## 6. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

### 6.1. Определение и методы выявления прогрессирования ХБП

Необходимо оценивать уровень СКФ и альбуминурии не реже одного раза в год у пациентов с

ХБП, чаще следует мониторировать функцию почек у больных с высоким риском прогрессирования и в тех случаях, когда величины этих показателей следует учитывать при назначении терапии (табл. 19). При этом следует иметь в виду, что небольшие изменения СКФ встречаются достаточно часто и не всегда указывают на прогрессирующее течение заболевания.

Таблица 19

#### Мониторирование функции почек по уровню СКФ и альбуминурии [13]

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90	1 при ХБП+	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60–89	1 при ХБП+	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45–59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30–44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15–29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

*Комментарии:* СКФ – скорость клубочковой фильтрации; окраска ячеек: зеленый – низкий риск (в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый – средний риск, оранжевый – высокий риск, красный – очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год.

\*Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКD-EPI.

Прогрессирование ХБП определяется при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- Снижение уровня СКФ на категорию или больше (≥90 [С1] → 60–89 [С2] → 45–59 [С3а] → 30–44 [С3б] → 15–29 [С4] → <15 [С5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Не вызывающее сомнений снижение рСКФ определяется как снижение категории СКФ в сочетании со снижением рСКФ не менее, чем на 25% от предыдущего значения.

- Под быстрым прогрессированием следует понимать стабильное снижение рСКФ более, чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год (физиологическое снижение СКФ с возрастом составляет около 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год).

- Чем чаще мониторируется уровень сывороточного Кр и чем дольше период наблюдения, тем выше вероятность выявления прогрессирования ХБП. Пациентам с прогрессирующим течением ХБП необходима коррекция проводимой терапии, а также дополнительное обследование для выявления обратимых причин ухудшения функции почек. При необходимости показана консультация специалиста.

Больные ХБП со скоростью СКФ >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории С1–3) в большинстве случаев должны находиться под наблюдением терапевтов, а наблюдение нефролога показано всем больным со СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории С4–5) (табл. 20).

Алгоритм наблюдения пациентов с ХБП [13]

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90		Наблюдение терапевта	Консультация/наблюдение нефролога
	Стадия 2	Незначительно снижена	60–89		Наблюдение терапевта	Консультация/наблюдение нефролога
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45–59		Наблюдение терапевта	Наблюдение нефролога
	Стадия 3б	Существенно снижена	30–44		Наблюдение терапевта	Наблюдение нефролога
	Стадия 4	Резко снижена	15–29	Консультация/наблюдение нефролога	Консультация/наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	Наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога

*Комментарии:* СКФ – скорость клубочковой фильтрации; окраска ячеек: зеленый – низкий риск (в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый – средний риск, оранжевый – высокий риск, красный – очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год. Альбуминурия – отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКД-EP1.

#### Консультация нефролога необходима пациентам в следующих ситуациях (1В):

- Развитие ОПП или подтвержденное снижение СКФ.
- Постоянная выраженная альбуминурия (Ал/Кр >300 мг/г или 30 мг/моль или экскреция альбумина с мочой >300 мг/сут.
- Прогрессирование ХБП.
- Появление эритроцитарных цилиндров или эритроцитов >20 в поле зрения в моче.
- ХБП и артериальная гипертония, рефрактерная к терапии 4-я и более антигипертензивными препаратами.
- Стойкие изменения уровня калия в сыворотке крови.
- Нефролитиаз с частым образованием и/или большим количеством конкрементов.
- Наследственные заболевания почек.

Пациентов с прогрессирующим течением ХБП и риском развития ТХПН в течение года 10–20% и выше необходимо своевременно направлять к нефрологу для подготовки к началу заместительной почечной терапии, чтобы уменьшить число поздних обращений (под поздним обращением следует

понимать обращение менее, чем за год до начала заместительной почечной терапии). (1В).

#### 6.2. Профилактика прогрессирования ХБП

Модификация образа жизни. Пациентам с ХБП следует рекомендовать активный образ жизни и физические нагрузки с учетом имеющихся ССЗ и толерантности (по крайней мере 30 мин физических упражнений 5 раз в неделю), снижение веса до оптимальных величин (ИМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup>), и прекращение курения (1D).

Всем больным ХБП рекомендуется консультация диетолога, а также обучение в рамках образовательных программ соответственно тяжести заболевания и необходимости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия и белка в рационе (1В).

Рекомендуется ограничение в диете натрия для взрослых с ХБП до <90 ммоль (<2 г/сутки), что соответствует 5 г поваренной соли, если нет противопоказаний (1С).

Рекомендуется снижение содержания белка в пище до 0,8 г/кг/сутки как пациентам с СД (1IC), так и без СД (1IB) и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория С4-С5), не желательна высокобелковая диета (ре-

комендуемое содержание белка в пище 41,3 г/кг/сутки) для пациентов с риском прогрессирования ХБП (IIC).

### 6.3. Применение медикаментозных препаратов и безопасность при ХБП

Дозирование лекарственных препаратов у пациентов с ХБП следует корректировать с учетом уровня СКФ (IA), при необходимости точного дозирования препарата из-за его высокой токсичности или узкого терапевтического окна и в ситуациях, когда использование расчетных формул, включающих в себя сывороточный КР, противопоказано,

рекомендуется использовать методы оценки функции почек, базирующиеся на определении концентрации цистатина С или клиренса СКФ. (IC).

Пациентам со СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) с тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и высоким риском развития острого почечного повреждения (ОПП) показана временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечным путем выведения, к которым относятся блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, ингибиторы альдостерона, прямые ингибиторы ренина), диуретики, НПВС, метформин, препараты лития, дигоксин и др. (табл. 21). (IC).

Таблица 21

Особенности назначения медикаментозных препаратов больным ХБП [13]

Препараты	Рекомендации по применению
Антигипертензивные/кардиологические • Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии.</li> <li>Начинать с более низких доз при СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы.</li> <li>Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами.</li> <li>Не отменять при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, если нет противопоказаний (нефропротективный эффект).</li> </ul>
• Дигоксин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций.</li> </ul>
Обезболивающие • Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Нежелателен длительный прием при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Не применять вместе с препаратами лития.</li> <li>Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС.</li> </ul>
• Опиаты	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Назначать с осторожностью при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> </ul>
Антибиотики • Пенициллин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Риск кристаллурии при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и назначении высоких доз.</li> <li>Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут).</li> </ul>
• Аминогликозиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Контроль сывороточной концентрации.</li> <li>Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (фуросемид).</li> </ul>
• Макролиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу на 50 % при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> </ul>
• Фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу на 50% при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> </ul>
• Тетрациклины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу при СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; может усилить уремию.</li> </ul>
• Противогрибковые	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избегать назначения амфотерицина при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50 % при СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> <li>Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> </ul>
Гипогликемические препараты • Препараты сульфонилмочевины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Избегать назначения препаратов с почечным путем выведения (глибурид/глибенкламид).</li> <li>Дозу препаратов, метаболизирующихся в печени, возможно следует уменьшить при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (гликлазид, гликвидон).</li> </ul>
• Инсулин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частично выводится почками, может возникнуть необходимость в снижении дозы при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li> </ul>
• Метформин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Предлагается избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но следует оценить соотношение риск/польза при стабильной СКФ.</li> </ul>
Липидснижающие • Статины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нет признаков токсичности при приеме симвастатина 20 мг/сут или комбинации симвастатина 20 мг/эзетимиба 10 мг/сут при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у пациентов на диализе.</li> <li>В других исследованиях со статинами токсичность также отсутствовала у пациентов с СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и на диализе.</li> </ul>
• Фенофибрат	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышает креатинин сыворотки ~ на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л).</li> </ul>



Химиотерапевтические • Цисплатин	<ul style="list-style-type: none"><li>• Уменьшить дозу при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li><li>• Избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li><li>• Уменьшить дозу при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li></ul>
• Мелфалан	<ul style="list-style-type: none"><li>• Уменьшить дозу при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li></ul>
• Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"><li>• По возможности избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li></ul>
Антикоагулянты • Низкомолекулярные гепарины	<ul style="list-style-type: none"><li>• Уменьшить дозу на 50% при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li><li>• Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание антифактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений.</li></ul>
• Варфарин	<ul style="list-style-type: none"><li>• Повышенный риск кровотечений при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li><li>• Использовать низкие дозы и строго контролировать МНО при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.</li></ul>
Другие препараты • Литий	<ul style="list-style-type: none"><li>• Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе.</li><li>• Контроль СКФ, электролитов, концентрацию лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается.</li><li>• Избегать одновременного приема НПВС.</li><li>• Гидратация при интеркуррентных заболеваниях.</li><li>• Оценка соотношения риск/польза в особых ситуациях.</li></ul>

*Примечание:* ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; Кр – креатинин.

Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, независимо от уровня СКФ и наличия ХБП, необходимо проводить регулярный контроль уровня СКФ, электролитов и сывороточной концентрации препарата (IA).

Всем пациентом с ХБП следует разъяснить недопустимость приема каких-либо препаратов, в том числе и биологических добавок и трав, без предварительной консультации с врачом (IB).

#### 6.4. Проведение визуализирующих исследований при ХБП

При решении вопроса о необходимости проведения визуализирующих исследований с применением рентгенконтрастных препаратов необходимо тщательно взвесить диагностическую и терапевтическую ценность ожидаемых результатов и риск развития ОПП.

Исследования с внутривенным введением йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов у пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) должны проводиться с учетом клинических рекомендаций по ОПП [15]:

- Избегать применения высокоосмолярных препаратов (IB).

- Использовать минимально возможную дозу рентгенконтрастного препарата.

- Отмена потенциально нефротоксичных препаратов до и после исследования (IC).

- Адекватная гидратация пациента с использованием физиологического раствора до, во время и после проведения исследования (IA).

- Оценка СКФ через 48–96 часов после исследования (IC).

Применение гадолиний-содержащих контрастных препаратов при СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория СКФ С5) не рекомендуется и допустимо только при невозможности заменить его другими методами исследования (IB). Для пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4–С5) рекомендуется использовать гадолиниевые препараты на основе макроциклических хелатных комплексов (IIB).

Пациенты с ХБП входят в группу высокого риска развития ОПП (IA) и требуют особой осторожности при проведении исследований и назначении препаратов, которые могут вызвать ухудшение функции почек.

#### ЛИТЕРАТУРА

Список литературы дается на сайте [scardio.ru](http://scardio.ru)